



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104800862 A

(43) 申请公布日 2015. 07. 29

(21) 申请号 201410806662. 8

A61K 51/04(2006. 01)

(22) 申请日 2007. 07. 02

(30) 优先权数据

60/828, 347 2006. 10. 05 US

11/770, 395 2007. 06. 28 US

(62) 分案原申请数据

200780044931. X 2007. 07. 02

(71) 申请人 得克萨斯大学体系董事会

地址 美国得克萨斯

申请人 细胞>点有限责任公司

(72) 发明人 D·J·杨 于东防 F·D·罗洛

A·S·汤普森

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 于巧玲

(51) Int. Cl.

A61K 49/00(2006. 01)

权利要求书2页 说明书76页 附图14页

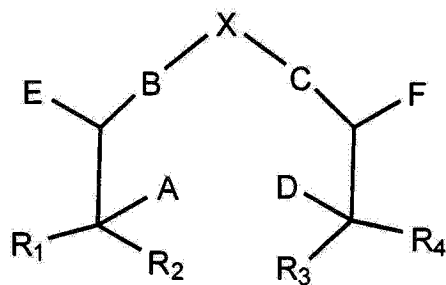
(54) 发明名称

用于核成像和放射疗法的螯合剂的有效合成:组合物和应用

(57) 摘要

公开了合成螯合剂-靶向配体共轭物的新方法,包含这些共轭物的组合物,以及这些共轭物的治疗和诊断用途。包含螯合剂-靶向配体共轭物的组合物任选螯合到一种或多种金属离子。也公开了以高纯度合成这些组合物的方法。也公开了用这些新组合物在个体中成像、治疗和诊断疾病的方法,例如在个体中使肿瘤成像的方法和诊断心肌缺血的方法。

1. 一种合成螯合剂-靶向配体共轭物的方法,包括以下的步骤:(a) 在有机介质中将下式的螯合剂



共轭到至少一种包含至少一个官能团的未保护靶向配体上,其中:

A 和 D 是受保护的硫醇;

E 和 F 是 $-COOH$;

B 和 C 是受保护的仲胺;

R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自是 H;

X 是 $-CH_2-CH_2-$;

未保护靶向配体是葡萄糖胺;和

共轭是在螯合剂的 E 或 F 与所述葡萄糖胺的氨基之间通过酰胺键形成的;以及

(b) 除去在一个或多个步骤中的各保护基。

2. 权利要求 1 的方法,其中该有机介质包括极性或非极性溶剂。

3. 权利要求 1 的方法,其中该有机介质包括二甲基甲酰胺、二甲亚砜、二烷、甲醇、乙醇、己烷、二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃、或其混合物。

4. 权利要求 1 的方法,还包括至少一个精制步骤 (c),其中该精制步骤 (c) 包括硅胶柱色谱法、HPLC、或其组合。

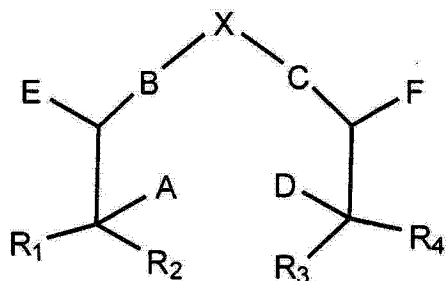
5. 权利要求 1 的方法,其中还包括 (d) 加入还原剂的步骤。

6. 一种化合物,其是通过权利要求 4 的方法可获得的螯合剂-靶向配体共轭物,所述螯合剂-靶向配体共轭物的纯度在约 80% w/w 到约 99.9% w/w。

7. 权利要求 6 的化合物,所述螯合剂-靶向配体共轭物的纯度在约 90% w/w 到约 99.9% w/w。

8. 一种合成受保护的螯合剂-靶向配体共轭物的方法,其包括以下步骤,

(a) 获得下式的螯合剂:



其中:

A 和 D 各自是硫醇;

B 和 C 各自是仲胺;

E 和 F 各自是 $-\text{COOH}$;

R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自是 H;和

X 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;和

(b) 分别用胺保护剂和硫醇保护剂保护每一个仲胺和每一个硫醇,形成受保护的螯合剂;

(c) 将受保护的螯合剂通过酰胺键共轭到未保护靶向配体上形成受保护的螯合剂-靶向配体共轭物,其中所述的未保护靶向配体是葡糖胺,所述的酰胺键是在 E 或 F 的 $-\text{COOH}$ 基团与所述葡糖胺的氨基之间形成的酰胺键。

9. 权利要求 8 的方法,其中该方法是在有机介质中进行的。

用于核成像和放射疗法的螯合剂的有效合成 :组合物和应用

[0001] 本申请是中国专利申请号 200780044931. X (PCT/US2007/072669)、申请日 2007 年 7 月 2 日,发明名称为“用于核成像和放射疗法的螯合剂的有效合成 :组合物和应用”的分案申请。

[0002] 发明背景

[0003] 本申请要求 2006 年 10 月 5 日提交的美国临时专利申请序列号 60/828, 347 和 2007 年 6 月 28 日提交的美国序列号 11/770, 395 的提交日的权利,将其整体内容通过参考引入本文。

1. 发明领域

[0004] 本发明一般涉及化学合成、成像、放射疗法、标记、化疗、医学治疗、心血管疾病治疗和癌症治疗的领域。更具体地,本发明涉及合成螯合剂-靶向配体共轭物的新方法。与通过水性方法制备的螯合剂-靶向共轭物相比,本文所述的有机合成方法得到了更高纯度的螯合剂-靶向配体。本文也描述了使用这些共轭物在一个位点成像的方法,以及用于制备这些共轭物的试剂盒。也公开了在个体中用包含上述共轭物的组合物诊断和治疗疾病(即,癌症、心血管疾病、感染和炎症)的方法。

[0005] 2. 相关技术的描述

[0006] 生物医学成像包括不同的模式,其被医师及研究者广泛应用,不仅辅助诊断个体疾病,而且用于获得对机体的正常结构及功能的进一步认知。可作为例子的成像模式包括 PET、SPECT、 γ 射线摄影成像、CT、MRI、超声法、二元成像和光学成像。

[0007] 多数情况下在个体的特殊部位进行最佳成像需要给个体施用特定的试剂。已经证明,无机金属如锝(^{99m}Tc)、铁、钆、镱、镱、镱、钴、铟、铂、铜、镓或铟是许多成像剂的价值组分。

[0008] 用无机金属标记分子可以通过将金属螯合到特定化合物的例如氧、硫和氮原子的组合来实现。为此目的,已使用螯合剂例如硫磺胶体、二乙烯三胺五乙酸(DTPA, O_4)、乙二胺四乙酸(EDTA, O_4)和 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-N, N', N'', N'''-四乙酸(DOTA, N_4)。但是,通过这种方式螯合的无机金属对于成像的实用性极为有限,因为它们会从机体中很快清除。

[0009] 成像剂的优选放射性标记是锝(^{99m}Tc),这是由于其有利的半衰期(6 小时),易于制备,应用广泛,能量较低(140keV)和便宜。同位素例如 ^{99m}Tc 的半衰期较长有利于在没有在位置回旋加速器或专用的放射化学实验室的情况下将放射标记的氨基酸运送到医院。但是,出于成像目的将 ^{99m}Tc 附着到药物上通常是一种挑战。

[0010] ^{188}Re 具有良好的用于成像和可能的治疗应用的性质,因为它有较高的 β 能(2.1MeV),较短的物理半衰期(16.9hr),用于发射量测定和成像目的时 γ 射线发射为 155keV。与存活期较长的放射性核素相比, ^{188}Re 较短的物理半衰期允许其使用较高剂量。此外,较短的半衰期减少了放射性废物处理和储藏的问题。特别地, ^{188}Re 可以由与 ^{99m}Tc 发生器类似的室内发生器产生。 ^{188}Re 可以由 $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ 发生器获得,这就使其非常便于临床应

用。 ^{99m}Tc 和 ^{188}Re 都发射 γ 射线,因此基于 ^{99m}Tc 成像产生的发射量测定有望比使用现有的标准发射型同位素 Y-90 得到的更为准确。

[0011] 对于使用正电子发射体层摄影 (PET) 的成像,PET 放射合成必须快速进行,这是因为放射性同位素在长的化学合成过程中会衰变,并且在放射合成过程中会有辐射暴露的高风险。基于回旋加速器的示踪剂由于局部回旋加速器的可用性以及它的高成本而受到限制。美国食品和药品管理局 (FDA) 许可在良好的控制条件下用中央商业设备生产放射性药物,再将其分配给施用的地方诊所。类似地,可在良好控制的条件下生产的放射性核素发生器系统也被纳入目前的 FDA 程序,并且拥有长期成功的临床使用历史。发生器使用母子核素对,其中相对长寿命的母同位素衰变成用于成像的短寿命的同位素。母同位素是在回旋加速器设备中产生的,可以输送到临床位点,子同位素可由其在该位点分化出来用于临床。

[0012] ^{68}Ga 具有高的正电子发射量 (总衰变的 89%),因此,主要考虑的是该放射性核素的空间分辨率,这取决于其正电子射程 (能量)、湮灭光子的非共线性、检测器的内在性质、大小、几何形状和重建算法的选择。在检测器设计方面,物理性质和它对系统的空间分辨率的影响已经被很多人广泛研究,这带来了硬件的不断改进。尽管 ^{68}Ga 的最大正电子能量 ($\text{max} = 1.90\text{MeV}$, 平均 $= 0.89\text{MeV}$) 高于 ^{18}F ($\text{max} = 0.63\text{MeV}$, 平均 $= 0.25\text{MeV}$),使用 Monte Carlo 分析空间分辨率的研究显示,在假定 PET 检测器的空间分辨率为 3mm 下,在软组织中, ^{18}F 和 ^{68}Ga 的常规半高宽 (FWHM) 无法区分 (3.01mm vs. 3.09mm)。这意味着使用目前空间分辨率为 5 到 7mm 的临床扫描器,使用基于 ^{68}Ga 的示踪剂的成像质量可与基于 ^{18}F 试剂的一样好,从而鼓舞人们研究潜在的基于 ^{68}Ga 的成像剂。此外,基于 ^{68}Ga 的 PET 剂具有重要的商业潜力,因为该同位素可以通过 ^{68}Ge 发生器 (半衰期 275 天) 来原位产生,并用于基于回旋加速器的 PET 同位素例如 ^{18}F 或 ^{13}N 的方便的替代物。

[0013] 至于成像剂的合成制备,当这些试剂是在水性 (湿润) 条件下制备时,精制该试剂有时会存在问题。在水性条件下精制可以用例如分子筛析 (体积、排阻) 色谱法或用特定分子量去除性膜的透析来实现;例如当分离的是分子量为 1000g/mol 或更高的种类时,透析典型地是最有效的。但是,该精制方法通常不仅分离出所需的试剂,而且也会有其他可以通过该膜的物质。向成像剂中引入杂质可能在日后成像剂的应用中带来问题,特别是在成像和 / 或治疗用途时。例如,如果认为掺入到放射性核素 ("真正的" 成像剂) 中的成像剂是纯净的,但实际上包含掺入到放射性核素中的杂质,由于杂质的存在,可能会使 "真正的" 成像剂的本身的测定或检测不清楚或出现错误。

[0014] 在有机介质中合成有机化合物的方法中,使用有机溶剂并使用保护剂典型地会改善水性精制中化合物的精制。保护基的引入使得在合成期间中间体的各个官能团获得保护,促进了这些中间体的精制。使用有机溶剂的各种精制方法允许分开和分离所需的化合物,例如成像剂,而且只有很少的杂质。此外,通常可以用有机化学精制方法容易地精制分子量在 1000g/mol 以下的物质。从有机合成和通过水性精制法精制提供的益处来看,有机合成和精制成像剂的方法可以获得比通过水性精制获得的物质纯度更高的试剂。

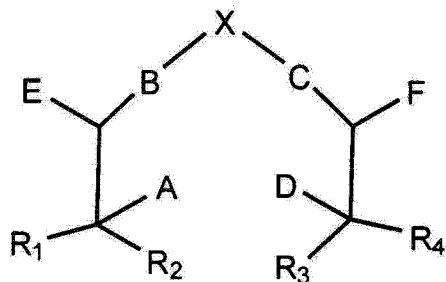
[0015] 迄今为止,仅通过水性方法制备出一些成像剂。在这些试剂中存在的杂质会影响它们作为成像和 / 或治疗剂的应用。因此,需要用合成有机技术来制备这些和其他试剂,以获得更高纯度的试剂。

[0016] 发明简述

[0017] 本发明人已经鉴定出了新的合成试剂的方法,在某些实施方案中,该试剂是螯合剂和靶向配体(也称作靶向部分)的共轭物。这些试剂可以用于例如成像、诊断和/或治疗目的。描述了有机(溶剂)和湿润(水性)合成和精制方法,它表明,有机合成和精制方法产生了比湿化学制备/精制的化合物纯度更高的化合物。高纯度的化合物是例如临床应用的更好候选物。此外,本发明的某些化合物和方法在(1)螯合剂共轭到靶向配体上的可用位点和(2)螯合到金属离子上的可用原子方面提供了广泛的灵活性和选择性。

[0018] 因此,本发明一个一般的方面关注的是一种合成螯合剂-靶向配体共轭物的方法,包括将下式的螯合剂

[0019]



[0020] 共轭到至少一种包含至少一个官能团的靶向配体上,其中:

[0021] A、D、E和F各自独立地是H、低级烷基、-COOH、受保护的羧酸、-NH₂、受保护的胺、硫醇基或受保护的硫醇基,其中至少一个位置是-NH₂或硫醇基;

[0022] B和C各自独立地是仲胺、叔胺、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-;

[0023] R₁、R₂、R₃和R₄各自独立地是H或低级烷基;

[0024] X选自-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)-, -C(O)-CH₂-, -C(O)-CH₂-CH₂-和-CH₂-C(H₂-C(O)-);和

[0025] 共轭发生在螯合剂的A、D、E或F与各靶向配体的至少一个未保护的官能团之间;

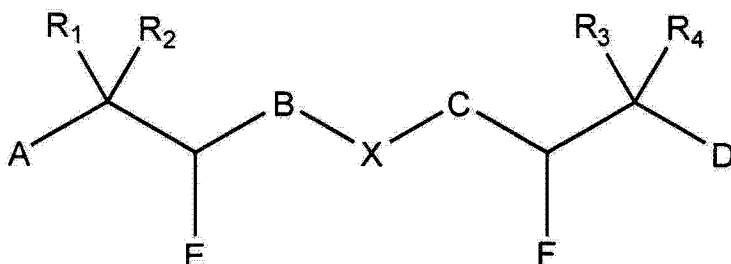
[0026] 其中A、D、E、F或靶向配体中的至少一个包含受保护的官能团,条件是靶向配体的至少一个官能团是未保护的,和

[0027] 条件是当A和D分别为-NH₂时,B和C都不是仲或叔胺。本发明的共轭物可以包括一个靶向配体或一个以上的靶向配体。在一些实施方案中,该共轭物包括两个靶向配体。该靶向配体可以是相同或不同类型。靶向配体的类型将在下文中更详细地讨论。

[0028] 本文讨论的方法不同于在2007年4月19日提交的共待决的美国专利申请序列号11/737,694中所述的方法,也不同于2006年5月4日提交的共待决的国际申请PCT/US2006/016784中所述的方法。

[0029] 上述图中的螯合剂也可以看作如下:

[0030]



[0031] 一般地,本发明的方法是在有机介质中进行的。本文使用的“有机介质”是指包含一种或多种有机溶剂的溶液和精制方法。用于本发明的方法的溶剂选择对于本领域普通技术人员来说是已知的。溶剂的选择可以取决于,例如其促进所有试剂的溶解或者,例如其对于促进所需反应是最佳的(特别是如果反应机制已知的话)。溶剂可以包括例如极性溶剂和/或非极性溶剂。溶剂可以是极性疏质子溶剂,例如二甲亚砜。溶剂的选择包括但不限于,二甲基甲酰胺、二甲亚砜、二噁烷、甲醇、乙醇、己烷、二氯甲烷、四氢呋喃和/或乙腈。在一些实施方案中,溶剂包括乙醇、二甲基甲酰胺和/或二噁烷。对于任何特定的反应或精制方法,可以选择一种以上的溶剂。也可以将水混入到任何的溶剂选择中;这样可以例如,增强一种或多种反应试剂的溶解性。

[0032] 在一些实施方案中,螯合剂和靶向配体之间的共轭是仅通过有机合成(也就是说,在有机介质中)进行的。在一些实施方案中,螯合剂的合成是仅通过有机合成进行的。在一些实施方案中,化合价的金属离子的螯合是仅通过有机合成进行的。在某些实施方案中,这些步骤中的任何一个或多个是通过有机合成进行的。

[0033] 在本发明的方法中可以使用本领域技术人员已知的任意螯合剂(也就是说,能与一个或多个金属离子螯合或结合的化合物),示例性的螯合剂将在本文进一步详述。螯合剂典型地经离子键与一个或多个金属离子结合。在一些实施方案中,螯合剂包含 DTPA(二乙三胺五乙酸)、一种或多种氨基酸或这些基团的一种或多种的任意组合。在某些实施方案中,一种或多种氨基酸选自甘氨酸和半胱氨酸。在一些实施方案中,螯合剂选自二半胱氨酸、三甘氨酸半胱氨酸和三半胱氨酸甘氨酸。氨基酸的数目和选择受到了它们在有机介质中的溶解性的限制。在某些实施方案中,螯合剂是亚乙双半胱氨酸(EC)。

[0034] 靶向配体也会在本文中进一步详述。尽管螯合剂可以经本领域技术人员已知的任意模式(例如,共价键、离子键、配价键、离子对)共轭(也就是说,化学连接或结合)到靶向配体上,但是典型地该连接包含共价键。

[0035] 本发明的方法还可以包括至少一个精制步骤。可以经本领域技术人员已知的任何方法来精制本发明的任何化合物。本领域技术人员对于这些方法以及何时可以使用那些方法是了解的。例如,在目标在于获得特定化合物的多步骤合成中,可以在每个合成步骤后、每一些步骤,在该合成的各个点和/或在合成的终点进行精制步骤。在一些方法中,一种或多种精制步骤包含选自硅胶柱色谱法, HPLC(高效液相色谱法)和 LC(液相色谱法)的技术。在某些实施方案中,精制方法特别地排除分子筛析色谱法和/或透析。精制的方法将在下文中更详细地描述。

[0036] 在某些实施方案中,未共轭的螯合剂和/或螯合剂-靶向配体共轭物是经有机合成方法产生的,与经水性方法产生的化合物相比,其纯度非常高。例如,在本发明的一些实施方案中,经有机方法产生的未共轭的螯合剂、未保护的螯合剂、受保护的螯合剂、螯合剂-靶向配体共轭物或金属离子-标记的螯合剂-靶向配体共轭物(或包含螯合剂、保护基、靶向配体和金属离子的组合的任意化合物)的纯度是约 90%至约 99.9%,与此相比,水性产物的纯度是约 50%至约 70%。在某些实施方案中,经有机方法产生的未共轭的螯合剂、未保护的螯合剂、受保护的螯合剂、螯合剂-靶向配体共轭物或金属离子-标记的螯合剂-靶向配体共轭物(或包含螯合剂、保护基、靶向配体和金属离子的组合的任意化合物)的纯度是约或至少约 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%,

71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9% 或更高或其任意可推导的范围。在某些实施方案中, 该范围是约 70% 至约 99.9%。在某些实施方案中, 该范围是约 75% 至约 99.9%。在某些实施方案中, 该范围是约 80% 至约 99.9%。在某些实施方案中, 该范围是约 85% 至约 99.9%。在某些实施方案中, 该范围是约 90% 至约 99.9%。在某些实施方案中, 该范围是约 95% 至约 99.9%。

[0037] 在本发明的一些实施方案中, 在至少一个步骤中, 用至少一种保护剂保护 A, D, E 或 F 中的至少一个, 并且在至少一个步骤中, 用至少一种保护剂保护靶向配体至少一个官能团。本文所述的官能团可以是本领域技术人员已知的任意类型的那些。术语“官能团”一般是指本领域技术人员如何鉴定化学反应性基团。非限制性的例子包括烯烃、炔、芳基(例如, 苯基、吡啶基)、醇、醛、酮、叠氮、卤素、酯、-COOH、-NH₂、硫醇基、仲胺、叔胺、-S-、-S(O)- 和 -S(O)₂-。在一些实施方案中, 至少一个官能团包含选自 C、H、O、N、P 和 S 的原子。A, B, C, D, E 和 / 或 F 位可以包含一个或多个官能团(例如, -COOH、-NH₂、硫醇基、仲胺、叔胺、-S-、-S(O)-、或 -S(O)₂-)。在某些实施方案中, 靶向配体的至少一个官能团包含选自 O、N、S 和 P 的原子。该靶向配体的官能团可以, 例如选自氨基、酰胺基、硫醇基、羟基、醚、酯、羰基、羧酸、亚磺酰氨基、硫醚、硫酯和硫代羰基。

[0038] 靶向配体和螯合剂都典型地具有一个或多个官能团。本文将会描述官能团和可以用于产生受保护的官能团的保护剂。本领域技术人员将会理解, 如本文所述, 如果必要, 可以使用保护剂保护任何官能团。这样, 官能团可以是受保护的(例如, 受保护的胺, 例如 -NH-Cbz) 或未保护的 - 也称作, “游离的”(例如 -NH₂)。如本领域技术人员已知, 可以在有机合成和非水性合成中使用保护基。

[0039] 此外, 在某些实施方案中, 可以除去一个或多个保护基。可以在本文所述的任何方法或合成期间在任何时间进行保护基的除去, 但是典型地是在不再需要保护基时以及需要“露出”所保护的官能团时进行。在本文所述的任何方法中, 包含本文所述的螯合剂的任何化合物(例如、螯合剂-靶向配体共轭物、金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物) 可以不包含任何保护基或者可以包含一个或多个保护基。例如, 可以用不包含保护基或包含一个或多个保护基的金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物来使位点成像。

[0040] 在某些实施方案中, 该靶向配体包含离去基团。术语“离去基团”一般是指可以容易被亲核试剂例如胺、醇或硫醇基亲核试剂置换的基团。这些离去基团是公知的, 包括例如, 羧酸根、N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基苯并三唑、卤化物、三氟甲磺酸根(triflates)、甲苯磺酸根、甲磺酸根、烷氧基、硫代烷氧基、磺酰基等等。

[0041] 在其他实施方案中, 螯合剂的 3 个或更多个官能团一起形成一个螯合物。典型地, 3 个或 4 个原子一起形成一个螯合物。在某些实施方案中, 该螯合物选自 NS₂、N₂S、S₄、N₂S₂、N₃S 和 NS₃。例如, 3 个硫醚和 1 个仲胺可以形成一个 NS₃ 螯合物。在一些实施方案中, 例如与亚乙双半胱氨酸时, 该螯合物是一个 N₂S₂ 螯合物。螯合物可以是本领域技术人员已知的任何类型, 本文将会进一步描述。螯合物可以包含 N 和 S 以外的其他原子, 例如氧。

[0042] 本文使用的“chelate”用作名词或动词。作为名词时, “螯合物”是指能螯合一个或多个金属离子或螯合到一个或多个金属离子上的一个或多个原子。金属离子将在本文中更详细地描述。在一些实施方案中, 仅有一个金属离子配位到螯合物上。“螯合物”

的非限制性例子包括“ N_2S_2 ”螯合物：这是指螯合剂的两个氮原子和两个硫原子或者 a) 能螯合到一个或多个金属离子上或 b) 配位到（或螯合到）一个或多个金属离子上。因此，在一些实施方案中，该螯合物是 N_2S_2 。包含螯合物的化合物是螯合剂。典型地，仅有一个金属离子螯合到螯合剂上。

[0043] 在某些实施方案中，A、D、E 和 F 中的至少一个是硫醇基。可以在至少一个步骤中，用至少一种硫醇基保护剂保护硫醇基。硫醇基保护剂可以是本领域技术人员已知的任意一种。例如，硫醇基保护剂可以选自烷基卤、苄基卤、苯甲酰卤、磺酰卤、三苯甲基卤、甲氧基三苯甲基卤和半胱氨酸。

[0044] 在某些实施方案中，A、D、E 和 F 至少一个包含伯胺或者 B 和 C 中的至少一个包含仲胺。在某些实施方案中，在一个或多个步骤中，用至少一种胺保护剂保护胺中至少一个。胺保护剂可以是本领域技术人员已知的任意一种。例如，该胺保护基可以选自氯甲酸苄酯、甲酸对硝基氯苄酯、氯甲酸乙酯、碳酸氢二叔丁酯 (di-tert-butyl-dicarbonate)、三苄基氯和甲氧基三苄基氯。

[0045] 在某些实施方案中，螯合剂是亚乙双半胱氨酸。当在亚乙双半胱氨酸-靶向配体共轭物的合成中使用亚乙双半胱氨酸作为螯合剂时，可以用至少一种硫醇基保护剂（例如，用 2 或更大当量的硫醇基保护剂）保护亚乙双半胱氨酸的 2 个硫醇基，在另一个步骤中，用至少一种胺保护剂（例如用 2 或更大当量的胺保护剂）保护亚乙双半胱氨酸的 2 个胺基。由于硫醇基的反应性大于胺基，当开始时都未保护（“游离的”）时，典型地在保护胺基前先保护硫醇基。

[0046] 如上所述，可以经本领域技术人员已知的任意方法和化学键来进行螯合剂和靶向配体之间的共轭。也就是说，该靶向配体可以以本领域普通技术人员已知的任意方式共轭或结合到一种或多种螯合剂上。在某些实施方案中，螯合剂和靶向配体之间的共轭可以以一个步骤进行（即，“一锅”反应）。如本领域技术人员所知，期望是一步反应，因为它们省时，有助于减少反应废物和减少产品损失。任意的 A、B、C、D、E、和 / 或 F 可以参与和靶向配体的共轭。此外，任意的 A、B、C、D、E、和 / 或 F 可以参与螯合。此外，任意的 A、B、C、D、E、和 / 或 F 可以参与螯合和共轭。这种灵活性使得可以以各种方式处理本发明的螯合剂，这取决于，例如，所选择的靶向配体的反应性、所需的共轭的选择性、试剂的溶解性、螯合所需的金属离子等等。典型地，但不总是，在螯合前进行共轭。

[0047] 典型地，一种类型的靶向配体共轭到一种螯合剂上，但是也可以是多种靶向配体共轭到一种螯合剂上。通常，在螯合剂-靶向配体共轭物的有机合成期间，在螯合剂和该靶向配体之间，一种的作用是亲核试剂，一种的作用是亲电子试剂，以通过共价键发生共轭。共价键可以是本领域技术人员已知的任意类型。在一些实施方案中，该共价键选自酰胺键、醚键、酯键、硫醚键、硫酯键、亚磺酰基键和碳-碳键。碳-碳键典型地是单键，但是也可以是双或三键。当作用为亲电子试剂时，螯合剂和靶向配体可以包含官能团例如卤素和磺酰基，在共轭期间，这些官能团是作为离去基团。在一些实施方案中，该共轭发生在螯合剂的一个或多个选自羧酸、胺和硫醇基的官能团上。靶向配体也可以包含亲核基团，例如 $-NH_2$ ，其可以参与与亲电子螯合剂的共轭。共轭的方式将在下文更详细地讨论。

[0048] 在某些实施方案中，螯合剂-靶向配体共轭物还包含螯合剂和该靶向配体之间的连接子。该连接子可以，例如，通过提供促进共轭反应的反应性基团使螯合剂和靶向配体之

间的共轭更为容易。连接子可以是本领域技术人员已知的任意类型。开始时连接子可以连接到螯合剂或靶向配体上。连接子可以连接到螯合剂上,而另一个连接子连接到靶向配体上,这样然后这两个连接子可以连接。本领域技术人员了解本发明的方法可用的连接子的类型。在一些实施方案中,该连接子选自肽、谷氨酸、门冬氨酸、溴乙基乙酸酯、乙二胺、赖氨酸和这些基团中一个或多个的任意组合。

[0049] 在某些实施方案中,E和F各自独立地选自 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 或硫醇基。在一些实施方案中,E和F都是 $-\text{COOH}$ 。在某些实施方案中,至少一个靶向配体的共轭发生在E和/或F上。在某些实施方案中,在共轭前,A和D都是受至少一个保护基保护的。

[0050] 本领域技术人员将会理解,为了将螯合剂共轭到靶向配体上,螯合剂的至少一个官能团和靶向配体的至少一个官能团必须是“游离的”(也就是说,未被保护基保护的),以使这两种化合物可以结合在一起。

[0051] 螯合剂还可以包含间隔物(spacer),X。在一些方面,使用示踪剂能得到螯合到金属离子上的螯合原子的适当数目和定位。本领域技术人员了解可以用于本发明的间隔物的类型,间隔物的例子将在下文公开。例如,可以使用烷基间隔物,例如 $(-\text{CH}_2-)_n$,其中n是1-100。在本发明的方法中可以使用的包含乙烯间隔物的一种类型的螯合剂是亚乙双半胱氨酸(EC)。在某些实施方案中,X是 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 并且B和/或C是仲胺。该实施方案典型地产生了亲核性小于其他的B或C。例如,如果B、C和L被描述为 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 时,C位的仲胺要比B的仲胺亲核性更强。因此,C是更有反应性的,导致了在C位与靶向配体选择性共轭。在某些实施方案中,在C处共轭前,A和D或E和F位都被至少一个保护基保护。

[0052] 使用酰胺键,例如当B、C和L一起形成 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 时的一个特征依赖于下列事实:其中金属离子螯合到螯合剂上的反应通常发生在酸性介质中。酰胺键在酸性介质中相对耐降解,因此在这些螯合反应期间在螯合剂中提供了结构稳定性。因此,X与B和/或C一起可以包含酰胺键。

[0053] 如本文所述,螯合到金属离子上的螯合剂-靶向配体共轭物可以发挥例如,成像和/或诊断剂的功能。它们也可以发挥治疗剂或诊断和治疗剂的双重或成像和治疗的双重功能。因此,在某些实施方案中,本发明的方法还包括将金属离子螯合到螯合剂上以产生金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物。该金属离子可以是本领域普通技术人员已知的任何例子。金属离子可以是“冷”(非放射性)金属离子或放射性核素。在非限制性例子中,该金属离子可以选自镓离子、铜离子、镉离子、铊离子、镱离子、镱离子、铟离子、铪离子、钽离子、钨离子、铼离子、锇离子、铱离子、铂离子、钙离子和铈离子。该冷金属离子可以,例如选自Cu-62、As-72、Re-187、Gd-157、Bi-213、Fe-56、Mn-55、铁离子、镉离子、铊离子、铪离子、钽离子、钨离子、铼离子、锇离子、铱离子、铂离子和铈离子。

[0054] 该金属离子可以是放射性核素,并且可以是本领域技术人员已知的任何放射性核素。在一些实施方案中,该放射性核素可以选自 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{166}Ho 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{148}Gd 、 ^{55}Fe 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{211}At 、 ^{45}Ti 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 和 ^{64}Cu 。在一些实施方案中,该金属离子是 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。

[0055] 如果该金属离子选择是 $^{99\text{m}}\text{Tc}$,例如,该方法还可以包括加入还原剂。还原剂可以是本领域技术人员已知的任意的那些。在一些实施方案中,该还原剂包含选自连二亚硫酸根

离子 (di thioni te ion)、亚锡离子 (s tannous ion) 和亚铁离子 (ferrous ion) 的离子。在一些实施方案中,该金属离子是 ^{188}Re 。在其他实施方案中,该金属离子是 ^{68}Ga 。

[0056] 如本文所述,当在本发明的方法中使用金属离子时,该金属离子可以螯合到本领域技术人员已知的任意螯合物上。本领域技术人员将会认识到,金属离子螯合到不同数目的原子上,这取决于,例如金属的类型、它的价数和螯合可用的原子。例如,螯合剂的 3 或 4 个原子可以螯合到 1 个金属离子上。在某些实施方案中、螯合的金属离子可以是 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。在某些实施方案中、螯合的金属离子可以是 ^{186}Re 。在某些实施方案中,螯合的金属离子可以是 ^{187}Re 。

[0057] 在一些实施方案中,该螯合物可以选自 NS_2 、 N_2S 、 S_4 、 N_2S_2 、 N_3S 和 NS_3 。在某些实施方案中,这些螯合物中的任意一种或多种可以不是本发明的螯合物。在一些实施方案中, N_3S 不是螯合物。在某些实施方案中,该螯合物是 N_2S_2 , 例如,亚乙双半胱氨酸。本发明的方法还可以包括金属离子标记的 - 螯合剂 - 靶向配体共轭物的合成,其中该靶向配体参与 A、B、C、D、E、和 / 或 F 与金属离子的螯合。金属离子、螯合和靶向配体将在下文中更详细地讨论。在一些实施方案中,可以使金属离子成像。可以通过本领域普通技术人员已知的任意方法来成像。示例性的成像方法将在说明书的下文中详细地讨论,包括 PET 和 SPECT。

[0058] 如上述所讨论,通过有机合成制备的金属离子标记的 - 螯合剂 - 靶向配体共轭物典型地纯度高于通过水性制备获得的物质。例如,在本发明的一些实施方案中,通过有机方法产生的金属离子标记的 - 螯合剂 - 靶向配体共轭物的纯度是约 90% 至约 99.9%, 与之相比,水性产物的纯度是约 50% 至约 70%。在某些实施方案中,通过有机方法合成的金属离子标记的 - 螯合剂 - 靶向配体共轭物的纯度是约或至少约 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9% 或更高或其任意可推导的范围。

[0059] 本文所述的任意螯合剂可以是螯合到金属离子上。可以使用受保护的螯合剂或未保护的螯合剂。螯合剂可以是在精制该螯合剂之前或之后螯合的。

[0060] 在某些实施方案中,金属离子标记的 - 螯合剂 - 靶向配体共轭物的产生,包括:

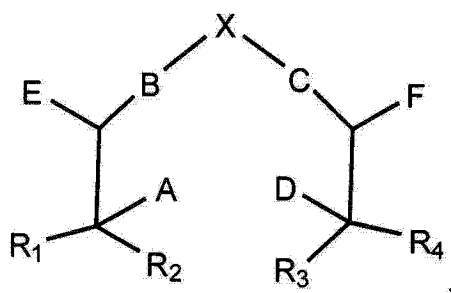
[0061] (a) 如本文所述,从螯合剂 - 靶向配体共轭物上除去至少一个保护基;和

[0062] (b) 将金属离子螯合到螯合剂 - 靶向配体共轭物的螯合剂上。

[0063] 在某些实施方案中,金属离子标记的 - 螯合剂 - 靶向配体共轭物的产生,包括:

[0064] (a) 获得下式的螯合剂:

[0065]



[0066] 其中:

[0067] 其中 A、B、C、D、E、F、X、 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如上述定义,并且 A、B、C、D、E、F、X、 R_1 、 R_2 、

R_3 和 R_4 中的至少一个被至少一种保护剂所保护；

[0068] (b) 将螯合剂共轭到靶向配体上以产生螯合剂-靶向配体共轭物；

[0069] (c) 从螯合剂-靶向配体共轭物上除去至少一个保护基；和

[0070] (d) 如本文所述，将金属离子螯合到螯合剂-靶向配体共轭物的螯合剂上。

[0071] 的确，关注的是，在任何特定的方法中，包含一个或多个保护基的本文所述的任意化合物除去了一个或多个保护基。如本文所述，可以在螯合剂-靶向配体共轭物是螯合到金属离子之前或之后的一个或多个步骤中，例如从螯合剂部分、靶向配体部分或这两个部分中除去保护基。保护基将在本文中更详细地描述，包括它们的引入和除去。

[0072] 在其他实施方案中，金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物的产生，包括：

[0073] (a) 如本文所述将金属离子螯合到螯合剂上以产生金属离子标记的-螯合剂；

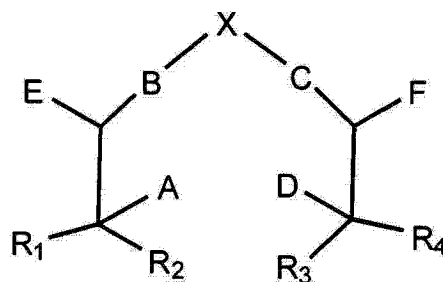
[0074] (b) 将该金属离子标记的-螯合剂共轭到靶向配体上；和

[0075] (c) 从该金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物中除去一个或多个保护基。

[0076] 本发明的某些实施方案关注的是一种合成受保护的螯合剂的方法，包括，

[0077] (a) 获得下式的螯合剂：

[0078]



[0079] 其中：

[0080] A、D、E和F各自独立地是H、低级烷基、-COOH、-NH₂或硫醇基，其中至少一个位置是-COOH、-NH₂或硫醇基；

[0081] B和C各自独立地是仲胺、叔胺、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-；

[0082] R₁、R₂、R₃和R₄各自独立地是H或低级烷基；和

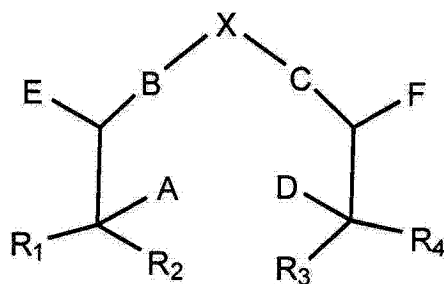
[0083] X选自-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-C(O)-、-C(O)-CH₂-、-C(O)-CH₂-CH₂-和-CH₂-C(H₂-C(O)-)；和

[0084] (b) 分别用羧酸保护剂、胺保护剂或硫醇基保护剂保护-COOH、-NH₂或硫醇基。

[0085] 对于本发明的任何合成方法，该方法都可以在有机介质中进行。受保护的螯合剂可以是受保护的亚乙双半胱氨酸。该方法还可以包括精制步骤、包括与金属离子螯合的螯合步骤、除去至少一个保护基或者这些步骤的任意组合（的确，本文所述的方法的任意方法可以包括精制步骤、包括与金属离子螯合的螯合步骤、除去至少一个保护基或者这些步骤的任意组合）。在本文所述的该或任意方法中，受保护的螯合剂的纯度可以是约80%至约99.9%。例如，该受保护的螯合剂的纯度可以是约80%至约90%。在本文所述的包括具有上述所示的核心结构的螯合剂的该或任意方法中，当A和D都是-NH₂时，B和C不可以是仲胺或叔胺。

[0086] 本发明的某些实施方案也关注下式的螯合剂-靶向配体共轭物：

[0087]



[0088] 其中：

[0089] A、D、E 和 F 各自独立地包含 H、低级烷基、-COOH、受保护的羧酸、-NH₂、受保护的胺、硫醇基、受保护的硫醇基、未保护的靶向配体或受保护的靶向配体，

[0090] 其中 A、D、E 和 F 中的至少一个包含受保护的羧酸、受保护的胺或受保护的硫醇基并且 A、D、E 和 F 中的至少一个包含受保护的靶向配体或未保护的靶向配体；

[0091] B 和 C 各自独立地是仲胺、叔胺、-S-、-S(O)- 或 -S(O)₂-；

[0092] R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 各自独立地是 H 或低级烷基；

[0093] X 选自 -CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-C(O)-、-C(O)-CH₂-、-C(O)-CH₂-CH₂- 和 -CH₂-CH₂-C(O)-；并且

[0094] 其中螯合剂-靶向配体共轭物的纯度在约 70% 至约 99.9% 之间。

[0095] 该共轭物的纯度可以是约 80% 至约 99.9%。共轭物的纯度可以是约 90% 至约 99.9%。该共轭物还可以定义为金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物。该共轭物还可以定义为 ^{99m}Tc-EC- 葡糖胺、¹⁸⁶Re-EC- 葡糖胺或 ¹⁸⁷Re-EC- 葡糖胺。

[0096] 如上所述，该靶向配体可以是本领域技术人员已知的任何类型，这些配体将在本文中更详细地讨论。“靶向配体”在本文汇总定义为与另一个分子特异性结合的分子或分子的一部分。本领域普通技术人员了解很多可以在本发明中用作靶向配体的试剂。靶向配体可以是本领域普通技术人员已知的任意的这些分子。靶向配体的非限制性例子包括组织特异性配体、抗菌剂、抗真菌剂或成像剂。

[0097] 在一些实施方案中，该靶向配体是“组织特异性配体”。本文中“组织特异性配体”定义为可以与一种或多种组织结合或连接的分子或分子的一部分。该结合可以通过本领域普通技术人员已知的任何结合机制。

[0098] 组织特异性配体的非限制性例子包括药物、DNA 拓扑异构酶抑制剂、DNA 嵌入剂、抗代谢药、靶向疾病细胞周期的化合物、基因表达标记物、血管发生靶向配体、肿瘤标记物、叶酸盐受体靶向配体、凋亡细胞靶向配体、低氧靶向配体、疾病受体靶向配体、受体标记物、肽、核苷酸、抗体、反义分子、siRNA、谷氨酸盐五肽、拟葡萄糖剂、氨磷汀、血管他丁、单克隆抗体 C225、单克隆抗体 CD31、单克隆抗体 CD40、卡培他滨、脱氧胞苷酸、富勒烯、赫赛汀、人血清白蛋白、乳糖、喹唑啉、沙利度胺、转铁蛋白和三甲基赖氨酸。

[0099] 在一些实施方案中，该组织特异性配体可以是药物，例如抗癌剂。抗癌剂的非限制性例子包括他莫昔芬、托泊替康、LHRH、鬼臼毒素、秋水仙碱、内皮抑素、拓优得、塞替派、环磷酰胺、白消安、英丙舒凡、哌泊舒凡、benzodopa、卡波醌、meturedopa、uredopa、六甲蜜胺、曲他胺、三亚乙基膦酰胺、三亚乙基硫化膦酰胺、三羟甲蜜胺、布拉他辛、布拉它辛酮、苔藓抑素、callystatin、CC-1065、阿多来新、卡折来新、比折来新、念珠藻环肽 1、念珠藻环肽 8、多拉司他汀、duocarmycin、KW-2189、CB1-TM1、艾榴素、水鬼蕉碱、sarcodictyin、海

绵素、苯丁酸氮芥、萘氮芥、cholophosphamide、雌莫司汀、异环磷酰胺、氮芥、盐酸氧氮芥、美法仑、新氮芥、苯芥胆甾醇、泼尼莫司汀、曲磷胺、鸟嘌呤氮芥、卡莫司汀、氯脲菌素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀、加里刹霉素、达内霉素、氯膦酸盐、埃斯波霉素、新抑癌蛋白生色团、阿克拉霉素、放线菌素、authrarnycin、偶氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素、卡柔比星、洋红霉素、嗜癌霉素、色霉素、放线菌素 D、柔红霉素、地托比星、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、表柔比星、依索比星、伊达比星、马赛罗霉素、麦考酚酸、nogalarnycin、橄榄霉素、培洛霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑霉素、链佐星、杀结核菌素 (tubercidin)、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星、5-氟尿嘧啶 (5-FU)、二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙、6-巯嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤、安西他滨、阿扎胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟、阿拉伯糖苷、二脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷、卡鲁唑酮、丙酸屈他雄酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯、氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦、亚叶酸、醋葡醛内酯、醛磷酰胺、氨基乙酰丙酸、恩尿嘧啶、安吡啶、bestrabucil、比生群、edatraxate、defofamine、秋水仙胺、地吡酮、elformi thine、依利醋铵、埃博霉素、依托格鲁、硝酸镓、羟基脲、香菇多糖、氯尼达明、美坦生类化合物 (maytansinoid)、米托胍脲、莫哌达醇、二胺硝吡啶、喷司他丁；蛋氨酸氮芥；吡柔比星；洛索蒽醌；鬼臼酸；2-乙基酰肼；丙卡巴肼、PSK 多糖复合物、雷佐生、利索新、西佐喃、锗螺胺、细交链孢菌酮酸、三亚胺醌、2,2',2''-三氯三乙胺、单端孢霉烯族化合物、乌拉坦、长春地辛、达卡巴嗪、甘露莫司汀、二溴甘露醇、二溴卫矛醇、哌泊溴烷、gacytosine、阿拉伯糖苷 ("Ara-C")、环磷酰胺、thio tepa、多西他赛、苯丁酸氮芥、6-巯鸟嘌呤、巯嘌呤、甲氨蝶呤、顺铂、奥沙利铂、卡铂、长春碱、铂、异环磷酰胺、米托蒽醌、长春新碱、长春瑞滨、诺安托、替尼泊苷、依达曲沙、柔红霉素、氨基蝶呤、希罗达、伊班膦酸盐、伊立替康、RFS 2000、二氟甲基鸟氨酸 (DMFO)、维甲酸和卡培他滨。

[0100] 药物的其他例子包括心血管药物。这些药物的非限制性例子包括抗高脂蛋白剂、抗动脉硬化剂、抗血栓剂、纤维蛋白溶解剂、抗血小板剂、血液凝结剂、血栓溶解剂、抗心律不齐剂、抗高血压剂、血管加压剂、抗-血管紧张素 II 剂、后负荷-前负荷减小剂、利尿剂和正性肌力剂。心血管药物的例子包括美西律、妥卡尼、莫雷西嗪、普鲁卡因胺、丙吡胺、奎尼丁、popafenone、氟卡尼、恩卡尼、苄普地尔、维拉帕米、地尔硫卓、溴苄胺、索他洛尔、胺碘酮、伊布利特、普萘洛尔、阿托品、腺苷和地高辛。更多的例子如下所述。

[0101] 在一些实施方案中，该靶向配体是 DNA 拓扑异构酶抑制剂。非限制性例子包括氟喹诺酮类抗生素、伊立替康、托泊替康、依托泊苷、替尼泊苷、勒托替康、依沙替康和卢比替康。DNA 嵌入剂的非限制性例子包括 7-氨基放线菌素、乙吡啶 (etihidium)、原黄素、柔红霉素、多柔比星和沙利度胺。

[0102] 在一些实施方案中，该靶向配体是抗代谢药。非限制性例子包括硫唑嘌呤、巯嘌呤、嘧啶、磺胺类药物、甲氨蝶呤、四氢叶酸盐、叶酸、培美曲塞、雷替曲塞、硫鸟嘌呤、氟达拉滨、喷司他丁、克拉屈滨、氟尿嘧啶、氟尿苷和吉西他滨。

[0103] 该靶向配体可以是疾病细胞周期靶向配体。非限制性例子包括腺苷、FIAU、FIRU、IVFRU、GCV、PCV、FGCV、FPCV、FHPG、FHBG 和鸟嘌呤。

[0104] 在一些实施方案中，该靶向配体是基因表达标记物。例如，该基因表达标记物可以是表皮生长因子受体配体。在其他实施方案中，该靶向配体是血管发生靶向配体。非限制性例子包括 COX-2 抑制剂、anti-EGF 受体、赫赛汀、血管他丁或沙利度胺。COX-2 抑制剂的

例子包括塞来考昔、罗非考昔和艾托考昔。

[0105] 靶向配体的其他例子包括肿瘤标记物。肿瘤标记物的非限制性例子包括 PSA、ER、PR、CA-125、CA-199、CEA、AFP、干扰素、BRCA1、HER-2/neu、环磷酰胺、p53 和内皮抑素。该靶向配体也可以是叶酸盐受体靶向配体。例子包括叶酸盐、甲氨蝶呤和拓优得。

[0106] 该靶向配体也可以是凋亡细胞靶向配体。例如，该凋亡细胞靶向配体还可以定义为肿瘤凋亡细胞靶向配体。非限制性例子包括 TRAIL 单克隆抗体、细胞凋亡蛋白酶-3 (caspase-3) 的底物和 Bcl 家族成员。细胞凋亡蛋白酶-3 的底物的例子包括包含氨基酸序列门冬氨酸-谷氨酸-缬氨酸-门冬氨酸的肽或多肽。Bcl 家族成员的例子包括 Bax、Bcl-xL、Bid、Bad、Bak 和 Bcl-2。

[0107] 在一些实施方案中，该靶向配体是低氧靶向配体。例如，该低氧靶向配体可以是肿瘤低氧靶向配体、心肌缺血标记物、心存活组织标记物、充血性心力衰竭标记物或静止 / 应激心脏组织标记物。肿瘤低氧靶向配体的非限制性例子包括膜联蛋白 V、秋水仙碱、硝基咪唑、丝裂霉素、甲硝唑、^{99m}Tc-HL91 和 Cu-ATSM。心肌缺血标记物的非限制性例子包括白细胞介素-6、肿瘤坏死因子 α 、基质金属蛋白酶 9、髓过氧化物酶、细胞间和血管粘附分子、可溶性 CD40 配体、胎盘生长因子、高灵敏度 C-反应性蛋白 (hs-CRP)、缺血性修饰白蛋白 (IMA)、游离脂肪酸和胆碱。心存活组织标记物的非限制性例子包括磷脂酶 C、肌球蛋白轻链磷酸酯酶、一氧化氮、前列环素、内皮素、凝血酶、L-精氨酸和 L-瓜氨酸。充血性心力衰竭标记物的非限制性例子包括白细胞介素-1、心营养素-1、类胰岛素生长因子、表皮生长因子、酪氨酸激酶受体、血管紧张素 II 和甲硝唑。静止 / 应激心脏组织标记物的非限制性例子包括丝原素活化蛋白激酶、环腺苷酸、磷脂酶 C、二磷酸磷脂酰肌醇、三磷酸肌醇、二酰甘油、酪氨酸激酶和甲硝唑。

[0108] 作为靶向配体被关注的肽的非限制性例子包括神经肽 Y、降钙素基因相关肽、P 物质和血管活性肠肽。作为靶向配体被关注的核苷酸的非限制性例子包括腺嘌呤、胸腺嘧啶、鸟嘌呤、胞嘧啶和尿嘧啶。作为靶向配体被关注的抗体的非限制性例子包括与肌钙蛋白、原肌球蛋白、肉膜 (sarcolemmal)、胶原、基质金属蛋白酶或基质金属蛋白酶的抑制剂结合的抗体。

[0109] 在一些实施方案中，该靶向配体是反义分子或 siRNA。该靶向配体也可以是谷氨酸盐五肽 (glutamate pentapeptide)。

[0110] 在特别的实施方案中，该靶向配体是拟葡萄糖剂。拟葡萄糖剂的非限制性例子包括脱氧葡萄糖、葡糖胺、四乙酰化葡糖胺、新霉素、卡那霉素、庆大霉素、巴龙霉素、阿米卡星、妥布霉素、奈替米星、核糖霉素、西索米星、小诺米星、利维霉素、地贝卡星、异帕米星、阿司米星和氨基糖苷 (aminoglycoside)。在特别的实施方案中，该拟葡萄糖剂是葡糖胺。

[0111] 在其他实施方案中，该靶向配体是疾病受体靶向配体。疾病受体靶向配体的非限制性例子包括雌激素、雄激素、黄体生成素、促黄体激素释放激素 (LHRH)、转铁蛋白、黄体酮、四乙酸甘露糖、 α - β -酪氨酸、酪氨酸、酪氨酸衍生物、雌酮、他莫昔芬和 α -甲基酪氨酸。

[0112] 本发明的其他一般方面关注一种组合物，包含如本文所述的任意方法合成的金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物。在特别的实施方案中，金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物包含与选自 ^{99m}Tc、⁶⁸Ga、¹⁸⁸Re、¹⁸⁷Re 和 ¹⁸⁶Re 的金属离子螯合的亚乙双半

胱氨酸 (ethylenedicycysteine) ;该靶向配体包含选自葡糖胺、脱氧葡萄糖、甲硝唑、膜联蛋白 V、鸟嘌呤和 LHRH 的配体 ;并且螯合剂和靶向配体之间的共轭是通过酰胺键或酯键发生的。

[0113] 示例性的抗癌组合物包括能与治疗性放射性金属物质例如 Re-188、Re-187、Re-186、Ho-166、Y-90、Sr-89 或 Sm-153、砷、钴、铜、钙、硒、铈或铂螯合的螯合剂。其他示例性的抗癌配体包括,例如,鬼臼乙叉甙、长春新碱、多西紫杉醇、紫杉醇、柔红霉素、多柔比星、米托蒽醌、托泊替康、博来霉素、吉西他滨、氟达拉滨和 5-FUDR。在某些特别的实施方案中,该抗癌配体是甲氨蝶呤。

[0114] 本发明的其他方面关注一种组合物,包含如本文所述的任意方法合成的螯合剂-靶向配体共轭物。在某些实施方案中,本发明关注一种组合物,包含如本文所述的任意方法合成的金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物。在任何给定的组合物的实施方案中,螯合剂-靶向配体共轭物组合物可以包含在螯合剂和 / 或靶向配体中的一个或两者上的任意位置上的一个或多个保护基或者根本没有保护基。此外,螯合剂或螯合剂-靶向配体共轭物可以包含或不包含金属离子。

[0115] 本发明的实施方案也涉及一种组合物,包含如本文所述的任意方法合成的金属离子-标记的螯合剂-靶向配体共轭物。该组合物可以包含一种药学可接受的载体,例如谷氨酸和其他弱酸和冷金属。在一些实施方案中,该组合物包含 (a) 金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物,包含与选自 ^{99m}Tc 、 ^{68}Ga 、 ^{188}Re 和 ^{187}Re 的金属离子螯合的亚乙双半胱氨酸 ;(b) 该靶向配体包含选自葡糖胺、脱氧葡萄糖、甲硝唑、膜联蛋白 V、鸟嘌呤和 LHRH 的配体 ;和 (c) 螯合剂和靶向配体之间的共轭是通过酰胺键或酯键发生的。

[0116] 本发明的其他实施方案包括用于制备成像剂、治疗剂或放射 / 治疗剂的试剂,包含如本文所述的任意方法制备的金属离子标记的-螯合剂共轭物。在具体的实施方案中,该试剂是用于制备化学治疗剂或放射 / 化学治疗剂的试剂。在一些实施方案中,金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物的纯度在约 90% 至约 99.9% 之间。在某些实施方案中,金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物包含亚乙双半胱氨酸。

[0117] 本发明也涉及用于制备成像剂、治疗剂或放射 / 治疗剂的试剂盒,包含一种或多种密封的容器和在一个或多个密封的容器中的预定量的包含螯合剂-靶向配体共轭物的组合物,所述螯合剂-靶向配体共轭物是通过本文所述的任意方法制备的。在一些实施方案中,该试剂盒包含纯度在约 90% 至约 99.9% 之间的螯合剂-靶向配体共轭物。在一些实施方案中,该试剂盒包含纯度在约 80% 至约 99.9% 之间的螯合剂-靶向配体共轭物。在一些实施方案中,该试剂盒包含纯度在约 70% 至约 99.9% 之间的螯合剂-靶向配体共轭物。在特别的实施方案中,该试剂盒包含亚乙双半胱氨酸-靶向配体共轭物。在一些实施方案中,该试剂盒还包含金属离子。该金属离子可以是或可以不是放射性核素。在特定的例子中,该金属离子是冷金属离子 (不是放射性核素)。在一个特定的实施方案中,该冷金属离子是 Re-187。在其他例子中,该金属离子是放射性核素。金属离子的例子包括任意的上述讨论的那些金属离子。在一些实施方案中,该试剂盒包含一个或多个装有组合物的管形瓶,该组合物包含无水磷酸氢二钠、甘露醇、抗坏血酸、依地酸钠、无水氯化亚锡、酒石酸或磷酸二氢钾和药学可接受的载体。

[0118] 本发明的其他实施方案涉及通过包括上述的任意方法的方法制备的成像、治疗或

放射 / 治疗剂。在一些实施方案中,螯合剂-靶向配体共轭物的纯度在约 90% 至约 99.9% 之间。在一些实施方案中,螯合剂-靶向配体共轭物的纯度在约 80% 至约 99.9% 之间。在一些实施方案中,螯合剂-靶向配体共轭物的纯度在约 70% 至约 99.9% 之间。在具体的实施方案中,该金属离子-标记的螯合剂-靶向配体共轭物包含亚乙双半胱氨酸。在特别的实施方案中,该金属离子标记的螯合剂-靶向配体共轭物是 ^{99m}Tc -EC- 葡糖胺。在其他特定的实施方案中,该金属离子标记的螯合剂-靶向配体共轭物是 ^{186}Re -EC- 葡糖胺。在其他的实施方案中,该金属离子标记的螯合剂-靶向配体共轭物是 ^{187}Re -EC- 葡糖胺。

[0119] 其他实施方案涉及一种给个体成像、诊断或治疗的方法,包括给个体施用药学或诊断有效量的金属离子标记的螯合剂-靶向配体共轭物,其中该螯合剂-靶向配体共轭物是通过包含上述的任意方法的方法制备的,其中该疾病被成像、诊断或治疗。在某些实施方案中,该金属离子标记的-螯合剂共轭物的纯度在约 90% 至约 99.9% 之间。在某些实施方案中,该金属离子标记的-螯合剂共轭物的纯度在约 80% 至约 99.9% 之间。在某些实施方案中,该金属离子标记的-螯合剂共轭物的纯度在约 70% 至约 99.9% 之间。在特别的实施方案中,该金属离子标记的-螯合剂共轭物包含亚乙双半胱氨酸。该金属离子,例如,可以是任意的上述的那些金属离子。

[0120] 某些实施方案涉及一种治疗患过度增殖性疾病的个体的方法,包含给该个体施用药学有效量的通过本文所述的任意方法制备的金属离子-标记的螯合剂-靶向配体共轭物。在特别的实施方案中,该过度增殖性疾病是癌症。例如,癌症可以是乳腺癌、肺癌、前列腺癌、卵巢癌、脑癌、肝癌、子宫颈癌、结肠癌、肾癌、皮肤癌、头和颈癌、骨癌、食管癌、膀胱癌、子宫癌、淋巴瘤、胃癌、胰腺癌、睾丸癌、淋巴瘤或白血病。在某些实施方案中,该方法还定义为一种用于进行放射 / 化学双重治疗的方法。一些实施方案还包括施用过度增殖性疾病的治疗的一种或多种次级形式。例如,该治疗的次级形式可以是化学疗法、基因疗法、手术疗法、放射疗法或免疫疗法。某些实施方案涉及在个体中进行成像和治疗的双重方法。

[0121] 本发明的实施方案也一般涉及在患已知或疑似心血管疾病的个体中诊断或评价治疗效力或成像的方法。该个体可以是任何个体,例如用于评价心血管疾病存在的哺乳动物或动物模型。哺乳动物例如可以是人或猴类的成员。动物模型包括狗、猫、大鼠、小鼠或兔。在优选的实施方案中,个体是患已知或疑似心血管疾病的人。

[0122] 该心血管疾病可以是心脏或血管系统所营养的组织任何疾病。血管系统包括冠状动脉和给周围血管系统和脑提供营养的所有外周动脉。血管系统包括动脉、静脉、小动脉、小静脉和毛细血管。心血管疾病的例子包括心脏的疾病,例如心肌梗塞、心肌缺血、心绞痛、充血性心力衰竭、心肌症(先天性或后天性)、心律失常或瓣膜性心脏病。在特别的实施方案中,该个体已知或疑似患有心肌缺血。

[0123] 该个体,例如,可以是出现暗示心肌缺血或心肌梗塞的迹象或症状的临床的患者。使该个体的心脏成像以诊断疾病包括给该个体施用药学有效量的用本文所述任意方法合成的金属离子标记的螯合剂-靶向配体共轭物。可以用本领域普通技术人员已知的任何成像方式来进行成像。在特别的实施方案中,成像包括使用基于放射性核素的成像技术,例如 PET 或 SPECT。在特别的实施方案中,该金属离子-标记的放射性核素-靶向配体共轭物是 ^{99m}Tc -EC- 葡糖胺。葡糖胺不能被有活力的心肌组织积极吸收,但却是缺血区的特异性靶点。可以用根据本领域普通技术人员已知的任意方法测定的信号的强度,来从视觉上评价

缺血的严重程度或将其分级。在一些实施方案中,用另一种成像剂在心脏成像之前,期间或之后进行使用本文所述的任意共轭物的成像。例如,该另一种成像剂可以通过闪烁扫描成像的铊,其将会限定出正常心肌灌注的区域(非-缺血组织)。

[0124] 心肌灌注 SPECT (MPS) 由在进行静止和应激给予时的应激方式(运动或药理)与放射性药物的成像的组合构成。铊对于心肌灌注成像具有优良的生理学性质。由于在首次通过冠状循环期间的高提取,在运动期间显示出了血流到有活力的心肌和铊之间的线性关系;但是,在非常高的流量水平下,在吸收中发生了“下降”。作为未结合的钾类似物,铊随着时间发生了再分配。它的初始分配与局部心肌灌注成正比,在平衡时,铊的分布与局部钾池成正比,反映出心肌有活力。铊再分布的机制在于灌注不足期间的洗脱率有别,但是有活力的心肌和正常区域和洗入恢复至初始灌注不足区。铊的洗脱率是心肌细胞和血液之间的浓度梯度。在静止或低水平运动注射后,铊的血液清除率较低。弥散降低了洗脱率,模拟了分散性缺血,这一点可以在未达到适当应激水平的正常患者中观测到。胰岛素过多状态减缓了再分布,导致了对有活力的心肌的低估;因此,在注射铊之前和之后 4 小时要求禁食。这就是为什么如果将 EC-G 用作与铊组合的活性剂,它将靶向于精确的感兴趣区域,其中该区域缺血但是是有活力的区域(参见 Angel lo 等人,1987;Gutman 等人,1983;Pohos t 等人,1977)。

[0125] 使用本发明的任意金属离子-标记的螯合剂-靶向配体共轭物的成像也可以是与其它诊断方法联合进行的,所述诊断方法是例如测定心同功酶,或心导管检查法。成像可以是在症状发生后以不同时间间隔进行的,或者可以用于评价心肌灌注随着时间的改变。

[0126] 其他实施方案涉及一种在个体中使位点成像的方法,包括 (a) 给个体施用诊断有效量的金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物,其中该金属离子-标记的螯合剂-靶向配体共轭物是通过本文所述的任意方法合成的;和 (b) 从位于该位点的金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物中检测信号。在某些的实施方案中,该金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物的纯度在约 90%至约 99.9%之间。在具体的实施方案中,该金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物包含亚乙双半胱氨酸。

[0127] 该信号可以通过本领域普通技术人员已知的任意方法来检测。这些方法的非限制性例子包括 PET、PET/CT、CT、SPECT、SPECT/CT、MRI、光学成像和超声法。

[0128] 该个体可以是任意个体,例如哺乳动物或鸟禽类。在特别的实施方案中,该哺乳动物是人。所成像的位点可以是个体中的任意位点,可以包括,例如肿瘤、心脏、肺、食道、肌肉、肠、胸、前列腺、胃、膀胱、肝、脾脏、胰腺、肾、肿瘤、十二指肠、空肠、回肠、盲肠、结肠、直肠、唾腺、胆囊、膀胱、气管、喉、咽、大动脉、动脉、静脉、胸腺、淋巴结、骨、垂体腺、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、脑、大脑、小脑、髓质、桥、脊髓、神经、骨骼肌、平滑肌、骨、睾丸、附睾、前列腺、精囊、阴茎、卵巢、子宫、乳腺、阴道、皮肤、眼或视神经。在特别的实施方案中,所成像的位点是肿瘤。在其他特别的实施方案中,所成像的位点是心脏。

[0129] 在一些实施方案中,成像的方法还包括进行一种或多种其他的诊断或成像方法以评价个体的疾病。在其他实施方案中,成像的方法还被定义为一种进行成像和治疗的双重方法。

[0130] 在某些实施方案中,所治疗的疾病是心血管疾病。这些疾病的非限制性例子包括心肌梗塞、充血性心力衰竭、心肌症、瓣膜性心脏病、心律失常、先天性心脏病和心绞痛。

[0131] 本发明一般也涉及给个体的脑或脊髓（神经内分泌系统）成像的方法，包括给个体施用一种或多种的本发明的共轭物。在一些实施方案中，例如，该螯合物共轭到能通过个体血脑屏障的靶向配体上。这些靶向配体的非限制性例子是氨基酸，例如酪氨酸或酪氨酸的类似物，例如 α -甲基酪氨酸。其他例子包括生长抑素、奥曲肽和色氨酸。

[0132] 本发明一般也涉及治疗患中枢神经系统障碍的个体的方法。中枢神经系统的障碍可以是，例如神经变性疾病，例如帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化、阿尔茨海默病或神经内分泌性肿瘤。神经内分泌性肿瘤的例子包括原发性和转移性脑肿瘤。原发性脑肿瘤的例子包括星细胞瘤、成胶质细胞瘤、间胶质瘤、室管膜瘤、混合型神经胶质瘤、混合型神经胶质-神经瘤（显示神经、以及神经胶质组分的肿瘤，例如神经节神经胶质瘤、胚胎发育不良性神经上皮瘤）和由神经细胞产生的肿瘤（例如，神经节细胞瘤、中枢神经节细胞瘤）。该肿瘤可以是转移性肿瘤。在一些实施方案中，中枢神经系统的障碍是炎性疾病。例如，该疾病可以是感染性疾病或免疫性疾病。

[0133] 本发明也涉及确定包含未知纯度的金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物的组合物的纯度的方法，所述方法包括：

[0134] a) 获得包含未知纯度的金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物的第一组合物；

[0135] b) 获得包含通过本发明的任意方法制备的金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物的第二组合物；

[0136] c) 对第一组合物的样品进行定量分析以产生第一测定值；

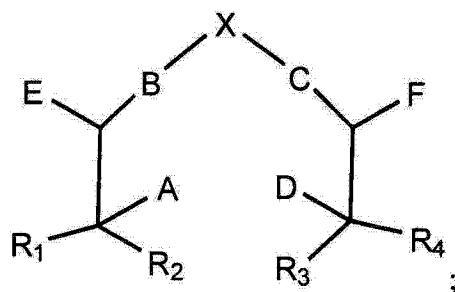
[0137] d) 进行第二组合物的定量分析以第二测定值；和

[0138] e) 计算第一测定值和第二测定值的比值，其中第一测定值和第二测定值的比值是包含未知纯度的金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物的组合物的纯度的量度标准。

[0139] 定量分析是通过本领域技术人员已知的任何技术来进行的。在某些实施方案中，定量分析是通过选自放射自显影法、透析、质谱分析、熔点测定、紫外线分析，比色分析、高效液相色谱法、薄层色谱法和核磁共振分析的技术来进行的。

[0140] 本发明的其他方面关注的是一种包含螯合剂-靶向配体共轭物的组合物，其中螯合剂是下式的化合物：

[0141]



[0142] 其中：

[0143] 螯合剂和靶向配体之间的共轭点是在选自 A、B、C、D、E 和 F 的一个或多个位置；

[0144] A、D、E 和 F 各自独立地是 H、低级烷基、-COOH、-NH₂或硫醇基，条件是至少一个位置是 -NH₂或硫醇基；

[0145] B 和 C 各自独立地是仲胺、叔胺、-S-、-S(O)- 或 -S(O)₂-；

[0146] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地是 H 或低级烷基 ;和

[0147] X 选自 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$;

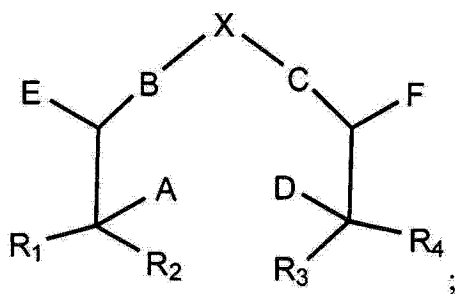
[0148] 其中 A、B、C、D、E、F 中的至少一个或靶向配体的一个官能基被保护基保护,和

[0149] 其中螯合剂-靶向配体共轭物的纯度在约 75%至约 99.9%之间。

[0150] 保护基可以是本文所述的任意类型。靶向配体可以是本文所述的任意类型。在某些实施方案中,该组合物的条件是当 A 和 D 都是 $-\text{NH}_2$ 时,B 和 C 都不是仲或叔胺。该组合物可以包含纯度在约 70%至约 99.9%之间的螯合剂-靶向配体共轭物。该组合物可以包含纯度在约 80%至约 99.9%之间的螯合剂-靶向配体共轭物。该组合物可以包含纯度在约 85%至约 99.9%之间的螯合剂-靶向配体共轭物。该组合物可以包含纯度在约 90%至约 99.9%之间的螯合剂-靶向配体共轭物。该组合物可以包含纯度在约 95%至约 99.9%之间的螯合剂-靶向配体共轭物。在某些实施方案中,该组合物还可以定义为本文所讨论的金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物。

[0151] 本发明的另一个方面关注的是包含螯合剂-靶向配体共轭物的组合物,其中螯合剂是下式的化合物:

[0152]



[0153] 其中:

[0154] 螯合剂和靶向配体之间的共轭点是在选自 A、B、C、D、E 和 F 的一个或多个位置;

[0155] A、D、E 和 F 各自独立地是 H、低级烷基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 或硫醇基,条件是至少一个位置是 $-\text{NH}_2$ 或硫醇基;

[0156] B 和 C 各自独立地是仲胺、叔胺、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$;

[0157] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地是 H 或低级烷基 ;和

[0158] X 选自 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$;

[0159] 其中螯合剂-靶向配体共轭物的纯度在约 75%至约 99.9%之间。

[0160] 靶向配体可以是本文所述的任意类型。在某些实施方案中,该组合物的条件是当 A 和 D 都是 $-\text{NH}_2$ 时,B 和 C 都不是仲或叔胺。该组合物可以包含纯度在约 70%至约 99.9%之间的螯合剂-靶向配体共轭物。该组合物可以包含纯度在约 80%至约 99.9%之间的螯合剂-靶向配体共轭物。该组合物可以包含纯度在约 85%至约 99.9%之间的螯合剂-靶向配体共轭物。该组合物可以包含纯度在约 90%至约 99.9%之间的螯合剂-靶向配体共轭物。该组合物可以包含纯度在约 95%至约 99.9%之间的螯合剂-靶向配体共轭物。在某些实施方案中,该组合物还可以定义为本文所讨论的金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物。该组合物还可以定义为 $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{EC}-$ 葡糖胺。该组合物还可以定义为 $^{186}\text{Re}-\text{EC}-$ 葡

糖胺。该组合物还可以定义为 $^{187}\text{Re-EC-}$ 葡萄糖胺。

[0161] 关注的是在本发明书中所讨论的任意实施方案可以用于本发明的任何方法、化合物或组合物,并且反之亦然。此外,本发明的化合物和组合物可以用于实现本发明的方法,

[0162] 本领域普通技术人员将会意识到,可以对本发明的化合物以及在本发明的方法中使用的化合物进行化学修饰,而不脱离本发明的精神和范围。也可以使用取代物、衍生物或等价物,所有这些都关注其为本发明的一部分。

[0163] 本文使用的“有机介质”是指溶液(例如,反应溶液)和包含一种或多种有机溶剂(本文也称作“溶剂”)的精制方法。对于本发明的方法的溶剂选择是本领域普通技术人员已知的。溶剂的选择可以取决于,例如,其促进所有反应试剂的溶解性,或者,例如,其能最好地促进所需的反应(特别是如果反应的机制是已知的)。溶剂可以包括例如,极性溶剂和非极性溶剂。溶剂的选择包括但不限于,二甲基甲酰胺、二甲亚砜、二噁烷、甲醇、乙醇、己烷、二氯甲烷和乙腈。在一些优选的实施方案中,溶剂包括乙醇、二甲基甲酰胺和二噁烷。对于任何特定的反应或精制过程,可以选择一种以上的溶剂。也可以将水(即,水性组分)混入到任何的溶剂选择中;典型地加入水,以促进所有反应试剂的溶解。在某些实施方案中,与水性组分相比,有机介质的有机组分的体积含量是有机溶剂的约或至少约 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 或 100%。

[0164] 词语“共轭物”和“共轭的”在本文中定义为在相同分子内的化学连接。例如,两个或多个分子和/或原子可以通过共价键共轭,形成单个分子。这两个分子可以通过直接连接互相共轭(例如,该化合物是通过共价键相连的),或该户额毫无可以通过间接连接共轭(例如,这两个化合物是共价结合到一种或多种连接子上,形成单个分子)。在其他情况中,金属原子可以通过螯合相互作用共轭到分子上。

[0165] 术语“官能团”一般是指本领域技术人员分类的化学反应性基团。官能团的非限制性例子包括碳-碳键(包括单、双和叁键)、羟基(或醇)、胺、巯基(或硫醇基)、酰胺、醚、酯、硫醚、硫酯、羧酸和羰基。本文使用的“胺”和“氨基”以及其他类似地成对词语,例如“hydroxy”和“hydroxyl”是指相同的官能部分,因此可以互换地使用。本文使用的“胺”可以是指 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{NH}-$ 的一个或两个。

[0166] 本文使用的“螯合(chelate)”用作名词或动词。作为名词时,“螯合物(chelate)”是指能螯合一个或多个金属离子或螯合到一个或多个金属离子上的一个或多个原子。在优选的实施方案中,仅有一个金属离子配位到螯合物上。“螯合物”的非限制性例子包括“ N_2S_2 ”螯合物:这是指螯合剂的两个氮原子和两个硫原子或 a) 能螯合到一个或多个金属离子上或 b) 配位到(或螯合到)一个或多个金属离子(优选仅一个金属离子)上。作为动词,“螯合”是指金属离子配位或螯合到例如、螯合剂或螯合剂-靶向配体共轭物上的过程。

[0167] 本文使用的“未共轭的螯合剂”是指未与靶向配体共轭的螯合剂。

[0168] 本文使用的“未保护的螯合剂”是指不包含任何保护基的螯合剂。

[0169] 本文使用的“受保护的螯合剂”是指包含至少一个保护基的螯合剂。

[0170] 本文使用的“未保护的靶向配体”是指不包含任何保护基的靶向配体。

[0171] 本文使用的“受保护的靶向配体”是指包含至少一个保护基的靶向配体。

[0172] 术语“亲核试剂”或“亲核的”一般是指具有一个或多个孤电子对的原子。这些术语是本领域公知的,包括 -NH_2 、硫醇盐、负碳离子和醇化物(也称作羟基)。

[0173] 术语“亲电子试剂”或“亲电子的”一般是指与亲核试剂反应的物质类型。亲电子基团典型地具有部分正电荷。该术语是本领域公知的,包括与离去基团例如卤素、磺酰基或季氨基结合的碳的碳。

[0174] 术语“离去基团”一般是指易于被亲核试剂例如胺和醇或硫醇基亲核试剂置换的基团。离去基团是公知的,包括羧酸根、N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基苯并三唑、卤素(卤化物)、三氟甲苯磺酸根、甲苯磺酸根、甲磺酸根、烷氧基、硫代烷氧基、磺酰基等等。

[0175] 本文使用的“烷基”或“烷”是指直链、支链或环状碳-碳或烃链,任选包括烯或炔键,包含1-30个碳。“低级烷基”是指包含1-4个碳的烷基。低级烷基的非限制性例子包括甲基、乙基、丙基、丁基和异丙基。“取代的烷基”是指被本领域技术人员已知的至少一个原子取代的烷基。在某些实施方案中,一个或多个取代基可以选自氢、卤素、氧代(例如醚)、羟基、烷氧基、硅氧烷基、环烷基、酰基、芳基、乙酰基、羰基、硫代羰基、氰基、叠氮基、酰胺基、氨基羰基、氨基、 -NH- 烷基、 -N(烷基)_2 、 -NH- 环烷基、 -N(环烷基)_2 、 -NH- 芳基、 -N(芳基)_2 、三烷基硅氧烷基、酰氧基、酰基氨基、二-酰基氨基、酯、 NO 、 NO_2 和磺基(例如,硫醚、硫酯、亚磺酰氨基、磺酰基)。

[0176] 术语“芳基”是指碳环芳香基,包括但不限于选自苯基、萘基、茚基、茚满基、奥基、芴基和蒽基的那些;或杂环芳香基,包括但不限于选自呋喃基、咪唑基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、三噻烷基(trithianyl)、吲哚基(indolizinyll)、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、噻吩基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、innolinyll、酞嗪基、喹啉基、喹噁啉基、茶啉基、蝶啉基、呋唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪酮基、吩噁嗪基和这些基团的一个或多个的任意组合或衍生基团的那些。

[0177] 在本说明书中定义的“芳基”可以独立地包含一个或多个官能团作为取代基。在某些实施方案中,取代基可以选自氢、烷基、卤素、氧代(例如醚)、羟基、烷氧基、硅氧烷基、环烷基、酰基、芳基、乙酰基、羰基、硫代羰基、氰基、酰胺基、氨基羰基、氨基、 -NH- 烷基、 -N(烷基)_2 、 -NH- 环烷基、 -N(环烷基)_2 、 -NH- 芳基、 -N(芳基)_2 、三烷基硅氧烷基、酰氧基、酰基氨基、二-酰基氨基、酯、 NO 、 NO_2 和磺基(例如,硫醚、硫酯、亚磺酰氨基、磺酰基)。此外,这些取代基中的任何基团可以再被所述的取代基取代。

[0178] 本文使用的术语“环烷基”是指三个或多个原子的碳环或杂环,其环原子可以任选被C、S、O或N取代,其环原子可以包含一个或多个官能团作为取代基。在一些实施方案中,取代基可以选自氢、烷基、卤素、氧代(例如醚)、羟基、烷氧基、硅氧烷基、环烷基、酰基、芳基、乙酰基、羰基、硫代羰基、氰基、叠氮基、酰胺基、氨基羰基、氨基、 -NH- 烷基、 -N(烷基)_2 、 -NH- 环烷基、 -N(环烷基)_2 、 -NH- 芳基、 -N(芳基)_2 、三烷基硅氧烷基、酰氧基、酰基氨基、二-酰基氨基、酯、 NO 、 NO_2 和磺基(例如,硫醚、硫酯、亚磺酰氨基、磺酰基)。

[0179] 术语“氨基酸”是指任何的天然氨基酸及合成的类似物(例如天然氨基酸的D-立体异构体,例如D-苏氨酸)及其衍生物。 α -氨基酸包含与氨基、羧基、氢原子和

称作“侧链”特征性基团相连的碳原子。在其骨架中包含其他亚甲基的氨基酸通常称作 β -氨基酸。天然氨基酸的侧链是本领域公知的,包括例如,氢(例如,在甘氨酸中)、烷基(例如,在丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸中)、取代的烷基(例如,在苏氨酸、丝氨酸、蛋氨酸、半胱氨酸、门冬氨酸、门冬酰胺、谷氨酸、谷氨酰胺、精氨酸和赖氨酸中)、芳基烷基(例如,在苯丙氨酸和色氨酸中)、取代的芳基烷基(例如,在酪氨酸中)和杂芳基烷基(例如,在组氨酸中)。非天然的氨基酸也是本领域已知的,例如如在例如,Williams(1989);Evans 等人(1990);Pu 等人(1991);Williams 等人(1991);中所述;将所有参考文献都引入本文。本发明包括非天然氨基酸的侧链。

[0180] 术语“伯胺”、“仲胺”和“叔胺”是指作为氨(NH_3)的衍生物的胺,其中一个(伯)、两个(仲)或三个(季)氢被碳取代,其中所述碳可以与其他任何原子相连。在某些实施方案中,所述碳(C)包含在上述所示的式的X、烃基(例如, $-\text{CH}_2-$)、 $-\text{CH}(\text{E})$ (CHAR_1R_2)、 $-\text{CH}(\text{F})(\text{CHDR}_3\text{R}_4)$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ 基,其中A、D、E、F、X、 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如本文所定义。

[0181] 本文所述的化合物可以包含一个或多个不对称中心,因此可以产生外消旋化合物和外消旋混合物,对映体单体、非对映异构体混合物和非对映异构体单体。除非另有说明,本文所述的所有化合物的所有可能的立体异构体都在本发明的范围内而受到关注。本发明的化合物的手性中心可以具有如IUPAC 1974推荐所定义的S-或R-构型。本发明包括本发明的化合物的所有这些异构形式。

[0182] 所要保护的本发明也意欲包括本发明的所合成化合物的任何的盐。本文使用的术语“盐”应当理解为是与无机和/或有机酸和碱形成的酸性和/或碱性盐。两性离子(内部或内盐)也应理解为包括在本文使用的术语“盐”的范围内,因为它们是季铵盐例如烷基铵盐。尽管可以在例如分离或精制步骤中使用其他盐,但是优选下文所述的是无毒性的药学可接受的盐。

[0183] 酸加成盐的非限制性例子包括但不限于,乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、重硫酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一酸盐。

[0184] 碱性盐的非限制性例子包括但不限于铵盐;碱金属盐例如钠、锂和钾盐;碱土金属盐例如钙和镁盐;包含有机碱例如胺(例如,二环己胺、烷基胺例如叔丁基胺和叔戊基胺、取代的烷基胺、芳基-烷基胺例如苄基胺、二烷基胺、取代的二烷基胺例如N-甲基葡萄糖胺(特别是N-甲基D-葡萄糖胺)、三烷基胺和取代的三烷基胺)的盐;和包含氨基酸例如精氨酸、赖氨酸等等的盐。包含氮的碱性基团可以与试剂例如卤代低级烷基(例如甲基、乙基、丙基和丁基氯、溴和碘)、硫酸二烷基酯(例如硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯和二戊酯)、卤代长链(例如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯、溴和碘)、芳基烷基卤(例如苄基和苯乙基溴)和本领域已知的其他物质季铵化。

[0185] 当在项和/或说明书中与术语“包含”联合使用时,使用单词“a”或“an”可以是指“一”,但是它也可以与“一个或多个”、“至少一个”和“一个或一个以上的”的含义相符。

[0186] 在说明书全文中,术语“约”是用于表示,一个值包括用于确定该值的装置、方法的固有差异,或在所研究个体中存在的差异。例如,“约”可以在10%之内,优选5%之内,更优选1%之内,更优选0.5%之内。

[0187] 在项中使用术语“或”是用于指示“和/或”,除非明确指出是指仅是可替代的,或替代物之间互相排斥,尽管该内容支持涉及仅有替代物和“和/或”的定义。

[0188] 在该说明书和项中使用的单词“comprising”(和 comprising 的任意形式,例如“comprise”和“comprises”),“having”(和 having 的任意形式,例如“have”和“has”),“including”(和 including 的任意形式,例如“includes”和“include”)或“containing”(和 containing 的任意形式,例如“contains”和“contain”)是包含或可扩充的,不排除其他未描述的成分或方法步骤。

[0189] 从下面的详述,本发明的其他目的、特征和优点将会变得显而易见。但是,应当理解,详述和特定的实施例尽管指出了本发明的优选实施方案,但是仅是以解释说明的方式给出的,因为由该详述,在本发明的精神和范围内的各种改变和变更对于本领域技术人员将是显而易见的。

[0190] 附图简述

[0191] 下列的附图形成了本说明书的一部分,被包括在内以进一步表明本发明的某些方面通过参考这些附图中的一个或多个并与本文所存在的特定实施方案的详述相结合,可以更好地理解本发明。

[0192] 附图 1. 亚乙双半胱氨酸-葡糖胺(EC-G)的有机合成的非限制性例子。

[0193] 附图 2. 铼-亚乙双半胱氨酸-葡糖胺(Re-EC-G)的有机合成的非限制性例子。

[0194] 附图 3. 使用 Re-EC-G 和淋巴瘤细胞株的 [^3H] 胸苷掺入测定。

[0195] 附图 4. 天然型或制备型 HPLC-精制型 Ec-G 的细胞吸收的比较。

[0196] 附图 5. EC-G 的质谱分析法。

[0197] 附图 6. ^{68}Ga -EC-G 的放射-TLC(薄层色谱法)。(a) 通过有机方法合成的 ^{68}Ga -EC-G ; (b) 通过水性方法合成的 ^{68}Ga -EC-G ; (c) 游离的 ^{68}Ga 。

[0198] 附图 7. ^{68}Ga -EC-G 的分析性放射-HPLC。(a) UV 检测 ; (b) NaI 检测。

[0199] 附图 8A 和 8B. 如放射-TLC 所示的 ^{68}Ga -EC-G 在狗血清中的稳定性。(a) ^{68}Ga -EC-G (0.7mg/0.7ml, pH 7.5, 865 μCi) ; (b) 在 100 μL 狗血清中的 100 μL ^{68}Ga -EC-G, 时间 = 0 ; (c) 时间 = 30 分钟 ; (d) 时间 = 60 分钟 ; (e) 时间 = 120 分钟 ; (f) ^{68}Ga -EC-BSA。

[0200] 附图 9. 如蛋白质结合测定分析的 ^{68}Ga -EC-G 在狗血清中的稳定性。

[0201] 附图 10. ^{68}Ga -标记的化合物在乳腺癌细胞株 13762 中的体外摄取研究。

[0202] 附图 11. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC-ESMOLOL 衍生物 (300 $\mu\text{Ci}/\text{rat}$) 在具有乳腺肿瘤的大鼠中的平面图像。H/UM = 在 15-45 分钟时心跳 / 上纵隔计数密度 (计数 / 像素) 比率。

[0203] 附图 12. 在新西兰白兔中 ^{68}Ga -EC-TML 的 PET 成像。

[0204] 附图 13. 亚乙双半胱氨酸-葡糖胺 (EC-G) 的有机合成的非限制性例子。

具体实施方式

[0205] 本发明人已经鉴定出了制备任选与一个或多个金属离子螯合的螯合剂-靶向配

体共轭物的新方法。本发明还提供螯合剂,例如未共轭的螯合剂、受保护的螯合剂(即其中一种或多种官能团用保护剂保护的螯合剂)和金属离子标记的-螯合剂(即,螯合到一个或多个金属离子上的螯合剂)的合成。一般地,这些合成方法包括使用有机溶剂和合成的有机方法和精制方法。也提供了基于湿(水性)化学的方法。由该有机化学方法产生的本发明的化合物是高纯度的,特别是与由湿化学制备的化合物相比更是如此。优选的螯合剂是亚乙双半胱氨酸(ethylenedicysteine)。该靶向配体可以是,例如,组织-靶向部分、诊断部分或治疗部分。与本发明的化合物螯合的金属离子使该化合物可以用于成像、诊断或治疗用途。下面进一步描述了本发明的化合物、它们的合成方法和用途。

[0206] A. 螯合剂

[0207] 本领域的技术人员了解能与一个或多个金属离子螯合的化合物("螯合剂")。在本发明的方法中使用的螯合剂一般包含能与一个或多个金属离子螯合的一个或多个原子。优选螯合剂包含 3 或 4 个能用于螯合的原子。典型地,螯合剂与一个金属离子螯合。

[0208] 可以通过本领域普通技术人员已知的任何方法来进行金属离子与螯合剂的螯合。下文将会更详细地描述螯合(也称作配位)方法。可用于螯合的原子是本领域技术人员已知的,典型地包含 O、N 或 S。在优选的实施方案中,可用于螯合的原子选自 N 和 S。在某些优选的实施方案中,金属离子螯合到一组原子上,本文称作"螯合物",选自 NS_2 、 N_2S 、 S_4 、 N_2S_2 、 N_3S 和 NS_3 。螯合也可以发生在螯合剂和靶向配体之间,——即螯合剂和靶向配体可以都贡献与相同金属离子螯合的原子。

[0209] 在某些实施方案中,螯合剂包含掺入一个或多个氨基酸的化合物。氨基酸典型地选自半胱氨酸和甘氨酸。例如,螯合剂可以包含 3 个半胱氨酸和 1 个甘氨酸或 3 个甘氨酸和 1 个半胱氨酸。如下文所讨论,间隔物(spacer)可以将一个氨基酸与另一个相连。

[0210] 本领域普通技术人员公知,一般地,螯合剂包含各种官能团。这些官能团的非限制性例子包括羟基、硫醇基、胺、酰胺基和羧酸。

[0211] 1. 二-氨基乙硫醇(BAT)二羧酸(Bis-aminoethanethiol(BAT)Dicarboxylic acids)

[0212] 二-氨基乙硫醇(BAT)二羧酸可以提供在本发明的方法中使用的螯合剂。在优选的实施方案中,该 BAT 二羧酸是亚乙双半胱氨酸(EC)。BAT 二羧酸能够发挥四配位基配体的作用,也称作二氨基二硫醇(DADT)化合物。已知这些化合物基于氧代镓基与两个硫醇基-硫和两个胺-氮原子的有效结合而形成稳定的 Tc(V)O-络合物。已知 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的二乙基酯($^{99\text{m}}\text{Tc-L,L-ECD}$)是脑部试剂。 $^{99\text{m}}\text{Tc-L,L-}$ 亚乙双半胱氨酸($^{99\text{m}}\text{Tc-L,L-EC}$)是其极性最大的代谢产物,发现其在尿中迅速而有效地排泄。因此, $^{99\text{m}}\text{Tc-L,L-EC}$ 已经用作肾功能试剂。(Verbruggen 等人,1992)。其他金属例如铟、铈、镓、铜、钛、铂、钆、镧、钇、锆、钙和锶也可以是螯合到 BAT 二羧酸上,例如 EC。

[0213] 2. 间隔物

[0214] 本发明的螯合剂可以包含一种或多种间隔物。例如,氨基酸和它们的衍生物可以通过一种或多种间隔物连接。通过间隔物连接的两个氨基酸的例子包括如上所述的亚乙双半胱氨酸。这些间隔物是本领域普通技术人员公知的。一般地,这些间隔物为促进一个或多个金属离子与螯合剂的螯合所有化合物提供了额外的灵活性。间隔物的非限制性例子包括任意长度的烷基,例如亚乙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、醚键,硫醚键、胺键和这些基团中一种或多种

的组合。假设多个（即，两个或多个）连接在一起的螯合剂能够形成螯合到一个或多个，或者更多个，典型地两个或多个金属离子上的总分子。也就是说，构成总分子的每个螯合剂可以分别螯合到单个独立的金属离子上。

[0215] B. 保护基

[0216] 当在多功能化合物的 1 个反应位点上选择性地地进行化学反应时，通常必须暂时封闭其他反应位点。本文使用的“保护基”定义为用于该暂时封闭目的的基团。因此，保护基的功能是在后续反应中保护一个或多个官能团（例如， $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{COOH}$ ），否则后续反应不能顺利进行，这是因为游离的（换句话说，未保护的）官能团会以某种方式反应和被官能化，这与后续反应需要其游离是矛盾的，或者因为游离的官能团会干扰反应。本领域技术人员将会认识到，在合成的有机化学中典型地使用保护基。

[0217] 在合成本发明的化合物期间，必须在合成的各个阶段用保护剂保护各个官能团。“保护剂”用于引入保护基。因此，在一种典型的方法中，将保护剂与特征在于要保护的官能团的化合物混合，保护剂与该官能团形成了共价键。在这种方式中，通过保护基（和有效地不反应性地），通过与保护剂形成的共价键来“保护”该官能团。可以在一个或多个步骤中，用适当选择的保护剂保护多个官能团该适当的选择是本领域技术人员清楚的。该选择通常是基于要保护的官能团的不同反应性；因此，在保护反应性较小的基团（例如胺）之前典型地保护反应性更大的基团（例如硫 / 硫醇基）。

[0218] 有很多本领域技术人员公知的方法来完成该步骤。对于保护剂，它们的反应性、引入和用途，参见例如，Greene 和 Wuts (1999)，将其以整体通过参考引入本文。相同的保护基可以用于保护一个或多个相同或不同的官能团。引入保护基的非限制性例子如下所述。

[0219] 使用短语“受保护的羟基”或“受保护的胺”等等并不意味着保护每个可以保护的官能团。类似地，本文使用的“受保护的螯合剂”并不意味着保护螯合剂的每个官能团。

[0220] 关注保护和未保护的（或“游离”）形式的本发明的化合物，包括在实施本发明的方法期间使用和制备的化合物。本领域普通技术人员将会理解，应当不保护必须要转变的官能团。

[0221] 当不再需要保护基时，可通过本领域技术人员公知的方法除去。对于脱保护剂和它们的用途，参见，例如，Greene 和 Wuts (1999)。用于除去保护基的试剂典型地称作脱保护剂。通过使用本领域技术人员公知的脱保护剂的方法典型地可容易地除去（如本领域所已知）保护基。例如，可以用弱酸性或碱性条件容易地除去乙酸根和氨基甲酸根保护基，而苄基和苯甲酰基酯保护基需要更强的酸性或碱性条件。众所周知，某些脱保护剂只能除去一些保护基，而能除去其他，而其他脱保护剂则能从数种类型的官能团中除去数种类型的保护基。例如，使用液氨和钠的伯奇还原反应（如下所述）使硫醇基（或更特别地，硫）脱离苄基的保护，或使氮脱离氨基甲酸根的保护，但是不能使氧脱离乙酸基的保护。因此，第一脱保护剂可以用于除去一种类型的保护基，然后使用第二脱保护剂除去第二种类型的保护基，依次类推。

[0222] 本领域普通技术人员了解用脱保护剂除去保护基的适当顺序。参见例如，Greene 和 Wuts (1999)。除去保护基的非限制性例子如下所讨论。

[0223] 胺保护基是本领域技术人员公知的。参见，例如，Greene 和 Wuts (1999)，第 7 章。

这些保护基可以通过本领域技术人员公知的保护剂引入。除去这些基团也是本领域技术人员公知的。

[0224] 在一些实施方案中,胺保护基可以选自叔丁氧基羰基、苄氧基羰基、甲酰基、三苯甲基、乙酰基、三氯乙酰基、二氯乙酰基、氯乙酰基、三氟乙酰基、二氟乙酰基、氟乙酰基、氯甲酸苄酯、4-苯基苄氧基羰基、2-甲基苄氧基羰基、4-乙氧基苄氧基羰基、4-氟苄氧基羰基、4-氯苄氧基羰基、3-氯苄氧基羰基、2-氯苄氧基羰基、2,4-二氯苄氧基羰基、4-溴苄氧基羰基、3-溴苄氧基羰基、4-硝基苄氧基羰基、4-氰基苄氧基羰基、2-(4-联苯基)异丙氧基羰基(2-(4-xenyl)isopropoxycarbonyl)、1,1-二苯基乙-1-基氧基羰基、1,1-二苯基丙-1-基氧基羰基、2-苯基丙-2-基氧基羰基、2-(对甲苯酰基)丙-2-基氧基羰基、环戊氧基羰基(cyclopentanyloxycarbonyl)、1-甲基环戊氧基羰基、环己氧基羰基、1-甲基环己氧基羰基、2-甲基环己氧基羰基、2-(4-甲苯酰基磺酰基)乙氧基羰基、2-(甲基磺酰基)乙氧基羰基、2-(三苯基膦基)乙氧基羰基、苄基甲氧基羰基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基羰基、烯丙氧基羰基、1-(三甲基甲硅烷基甲基)丙-1-烯氧基羰基、5-苯并噁唑基甲氧基羰基、4-乙酰氧基苄氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-乙炔基-2-丙氧基羰基、环丙基甲氧基羰基、4-(癸氧基)苄氧基羰基、异冰片氧基羰基(isobomyloxycarbonyl)、1-哌啶氧基羰基和9-苄基甲基碳酸酯。

[0225] 在一些实施方案中,保护胺的保护剂选自氯甲酸苄酯、甲酸对硝基氯苄酯、氯甲酸乙酯、二碳酸二叔丁酯、三苯基甲基氯和甲氧基三苯基甲基氯。在一个优选的实施方案中,保护基是通过保护剂氯甲酸苄酯引入的苄氧基羰基。

[0226] 硫醇基保护基是本领域技术人员公知的。参见,例如,Greene 和 Wuts(1999),第6章。这些保护基可以通过本领域技术人员公知的保护剂引入。除去这些基团也是本领域技术人员公知的。

[0227] 在一些实施方案中,硫醇基保护基可以选自乙酰胺基甲基(acetamidomethyl)、苯酰胺基甲基(benzamidomethyl)、1-乙氧基乙基、苯甲酰基、三苯基甲基、叔丁基、苄基、金刚烷基、氰基乙基、乙酰基和三氟乙酰基。

[0228] 在一些实施方案中,保护硫醇基的保护剂选自烷基卤、苄基卤、苯甲酰卤、磺酰卤、三苯甲基卤、甲氧基三苯甲基卤和半胱氨酸。这些保护剂的非限制性例子包括乙基卤化物、丙基卤化物和乙酰基卤化物。卤化物可以包含例如氯、溴或碘。在一个优选的实施方案中,该保护基是通过保护剂苄基氯引入的苄基。

[0229] 羟基(或醇)的保护基是本领域技术人员公知的。参见,例如,Greene 和 Wuts(1999),第2章。这些保护基可以通过本领域技术人员公知的保护剂引入的。除去这些基团也是本领域技术人员公知的。

[0230] 适当的羟基的保护基可以选自酯或醚。通过酸性或碱性条件除去酯例如乙酸酯、苯甲酰基、叔丁基羰基和三氟乙酰基。可以通过更强的酸性或碱性条件除去醚例如甲氧基,乙氧基和三-苄基甲基。优选的保护基是乙酸酯。

[0231] 羰基的保护基是本领域技术人员公知的。参见,例如,Greene 和 Wuts(1999),第4章。这些保护基可以保护例如酮或醛或在酯中存在的羰基、酰胺、酯等等。这些保护基可以通过本领域技术人员公知的保护剂引入的。除去这些基团也是本领域技术人员公知的。

[0232] 在一些实施方案中,羰基保护基可以选自二甲基乙缩醛、二甲基缩酮、二异丙基乙

缩醛、二异丙基缩酮, 烯胺类 (enamines) 和烯醇醚类 (enol ethers)。

[0233] 羧酸的保护基是本领域技术人员公知的。参见, 例如, Greene 和 Wuts (1999), 第 5 章。除去这些基团也是本领域技术人员公知的。

[0234] 适当的羧酸的保护基可以选自例如, 酰胺或酯。酰胺例如氨苯磺胺、对硝基苯胺、苯甲酰胺和苄氧基酰胺可以在酸性条件下水解。酯例如甲基酯、乙基酯和苄基酯可以通过酸性或碱性条件水解。优选的保护基是酰胺。

[0235] C. 金属离子

[0236] 如上所述, 本发明的某些实施方案涉及功能为螯合一个或多个金属离子的组合物。本发明的靶向配体也可以参与一个或多个金属离子的螯合。本文定义的“金属离子”是指能形成与一个或多个原子或分子形成键, 例如非-共价键的金属离子。其他原子或分子可以是带负电的。

[0237] 关注的是, 本领域普通技术人员已知的任意金属离子包含在本发明的组合物中。本领域普通技术人员了解金属离子和它们的用途。在一些实施方案中, 该金属离子可以选自 Tc-99m、Cu-60、Cu-61、Cu-62、Cu-67、In-111、Tl-201、Ga-67、Ga-68、As-72、Re-186、Re-187、Re-188、Ho-166、Y-90、Sm-153、Sr-89、Gd-157、Bi-212、Bi-213、Fe-56、Mn-55、Lu-177、铁离子、砷离子、硒离子、铊离子、镉离子、钴离子、铂离子、铈离子、钙离子和铈离子。例如, 该金属离子可以是放射性核素。放射性核素是显示放射性的人造或天然来源的同位素。在一些实施方案中, 该放射性核素选自 ^{99m}Tc 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{166}Ho 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{148}Gd 、 ^{55}Fe 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{211}At 、 ^{45}Ti 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 和 ^{64}Cu 。在优选的实施方案中, 该金属离子是铈或放射性核素例如 ^{99m}Tc 、 ^{188}Re 或 ^{68}Ga 。如下所述, 需要还原剂来伴随放射性核素中的一个例如 ^{99m}Tc 。这些还原剂的非限制性例子包括连二亚硫酸根离子、亚锡离子和亚铁离子。

[0238] 由于成像性质更好并且价格更低, 已经做了很多努力以在可能时用相应的 ^{99m}Tc 标记的化合物置换 ^{123}I 、 ^{131}I 、 ^{67}Ga 和 ^{111}In 标记的化合物。由于良好的物理性质以及非常低的价格 (\$0.21/mCi), 优选 ^{99m}Tc 来标记放射性药物。

[0239] 必须考虑很多因素以优化人体的放射性成像。为了使检测效力最高, 优选发射 γ 能在 100 到 200keV 范围内的金属离子。本文的“ γ 放射体”定义为发射任意范围的 γ 能的试剂。本领域普通技术人员了解作为 γ 发射剂的各种金属离子。为了使患者的吸收辐射剂量最小, 放射性核素的物理半衰期应当和所允许的成像操作一样短。为了在任何一天和一天的任意时间进行检查, 有利的是, 在该临床位点总是具有放射性核素源。 ^{99m}Tc 是优选的放射性核素, 因为它发射 140keV 的 γ 辐射, 物理半衰期为 6 小时, 而且容易在该位点使用钼-99/ 锝-99m 发生器。本领域普通技术人员了解确定人体中最佳放射成像的方法。

[0240] 在本发明某些特别的实施方案中, 金属离子是治疗性金属离子。例如, 在一些实施方案中, 该金属离子是作为 β -放射体的治疗性放射性核素。本文定义的 β -放射体是发射任意范围的 β -能的任意试剂。 β -放射体的例子包括 Re-188、Re-187、Re-186、Ho-166、Y-90、Bi-212、Bi-213 和 Sn-153。 β -放射体也可以是或可以不是 γ -放射体。本领域普通技术人员了解 β -放射体在治疗过度增殖性疾病, 例如癌症中的应用。

[0241] 在本发明的组合物的其他实施方案中, 该金属离子是治疗性金属离子, 其不是 β -放射体或 γ -放射体。例如, 该治疗性金属离子可以是铂、钴、铜、砷、硒、钙或铊。包含

这些治疗性金属离子的组合物可以用于治疗疾病例如过度增殖性疾病、心血管疾病、感染和炎症的方法。过度增殖性疾病的例子包括癌症。在下文中更详细地讨论涉及本发明的组合物的进行化学治疗和放射治疗的双重方法。

[0242] D. 靶向配体

[0243] 本文的“靶向配体”定义为与其他分子特异性结合的分子或分子的一部分。本领域普通技术人员了解很多可以在本发明的上下文中用作靶向配体的试剂。

[0244] 靶向配体的例子包括靶向疾病细胞周期的化合物、血管发生靶向配体、肿瘤凋亡靶向配体、疾病受体靶向配体、基因表达标记物、基于药物的配体、抗菌剂、肿瘤低氧靶向配体、反义分子、拟葡萄糖剂、氨磷汀、血管他丁、EGF 受体配体、卡培他滨、COX-2 抑制剂、脱氧胞苷酸、富勒烯、赫赛汀、人血清白蛋白、乳糖、促黄体生成激素、吡哆醛、喹唑啉、沙利度胺、转铁蛋白和三甲基赖氨酸。

[0245] 在本发明的其他实施方案中，该靶向配体是抗体。在本发明的上下文中关注作为靶向配体的任意的抗体。例如，该抗体可以是单克隆抗体。本领域普通技术人员了解单克隆抗体、制备单克隆抗体的方法和使用单克隆抗体作为配体的方法。在本发明的一些实施方案中，该单克隆抗体是直接对抗肿瘤标记物的抗体。在一些实施方案中，该单克隆抗体是单克隆抗体 C225、单克隆抗体 CD31 或单克隆抗体 CD40。

[0246] 单个靶向配体或一个以上的靶向配体可以共轭到本发明的螯合剂上。在这些实施方案中，如下所述可以将任意数量的靶向配体共轭到螯合剂上。在某些实施方案中，本发明的共轭物可以包含单个靶向配体。在其他实施方案中，共轭物可以仅包含两个靶向配体。在其他实施方案中，靶向配体可以包含三个或更多个靶向配体。在共轭物包含两个或更多个靶向配体的任何情况下，靶向配体可以是相同或不同。

[0247] 靶向配体可以以任意方式与螯合剂结合，包括例如共价键、离子键和氢键。例如，靶向配体可以以任意长度的酰胺键、酯键或碳-碳键与螯合剂结合。如果两个或更多个靶向配体与螯合剂结合，结合的方式可以相同或不同。在其他实施方案中，该键包含连接子。这些连接子的非限制性例子包括肽、谷氨酸、门冬氨酸、溴代乙酸酯、乙二胺、赖氨酸和和这些基团中一个或多个的任意组合。本领域普通技术人员了解这些试剂的化学和作为配体的这些试剂共轭到所要求保护的本发明的螯合剂上的方法。下文将会详细讨论合成本发明的化合物的方法，包括共轭的方式。

[0248] 在 U.S. 专利 6,692,724、U.S. 专利申请号 09/599,152、U.S. 专利申请号 10/627,763、U.S. 专利申请号 10/672,142、U.S. 专利申请号 10/703,405 和 U.S. 专利申请号 10/732,919 中提供了关于靶向配体和与化合物共轭的信息，特别地将它们分别以整体通过参考引入本文以用于本说明书的本部分和本说明书的其他部分。

[0249] 在本发明的组合物的一些实施方案中，靶向配体是与螯合剂共轭的组织特异性配体。本文定义的“组织特异性配体”是指可以与一个或多个组织结合或连接的分子或分子的一部分。结合可以通过本领域普通技术人员已知的任意结合机制。例子包括治疗剂、抗代谢药、细胞凋亡剂、生物还原剂、信号传导治疗剂、受体应答剂或细胞周期特异性药剂。组织可以是任意类型的组织，例如细胞。例如，细胞可以是个体的细胞，例如癌细胞。在某些实施方案中，该组织-靶向配体是共轭到能与金属离子结合的螯合剂上的组织-靶向氨基酸序列。

[0250] 下文讨论靶向配体的代表性例子。

[0251] 1. 药物

[0252] 在本发明的组合物的一些实施方案中,靶向配体是药物或“治疗配体”,其在本文中定义为任意治疗剂。本文定义的“治疗剂”或“药物”包括任意化合物或物质,其可以施用于个体,或与细胞或组织接触,其目的在于治疗疾病或障碍,或者预防疾病或障碍,或者治疗或预防正常生理学过程的改变或崩溃。例如,治疗配体可以是抗癌部分,例如化学治疗剂。在本发明的一些实施方案中,该治疗配体是共轭到治疗性氨基酸序列上的治疗性氨基酸序列。在本说明书的其他部分将进一步讨论这些共轭物。

[0253] a. 化学治疗剂

[0254] 抗癌配体的例子包括本领域普通技术人员已知的任何化学治疗剂。化学治疗剂的例子包括但不限于顺铂(CDDP)、卡铂、丙卡巴肼、氮芥、环磷酰胺、喜树碱、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、亚硝脲、放线菌素D、柔红霉素、多柔比星、博来霉素、pl icomycin、丝裂霉素、依托泊苷(VP 16)、他莫昔芬、雷洛昔芬、雌激素受体结合剂、紫杉醇、吉西他滨、诺维本、法呢基-蛋白转移酶抑制剂、顺铂、5-氟尿嘧啶、长春花新碱、长春碱和甲氨蝶呤或上述物质的任意类似物或衍生物变体。在某些特别的实施方案中,该抗癌配体是甲氨蝶呤。

[0255] 根据本发明,可以使用范围广泛的化学治疗剂。术语“化学治疗”是指使用药物治疗癌症。“化学治疗剂”用于表示在治疗癌症中施用的化合物或组合物。这些药剂或药物可以根据它们在细胞内的活性方式来分类,例如它们是否以及在哪个阶段影响细胞周期。可替代地,可以基于它们直接与DNA交联的能力、嵌入DNA的能力或通过影响核酸合成引起染色体和有丝分裂畸变的能力来表征该药剂。大多数化学治疗剂都落入下列分类:烷化剂、抗代谢药、抗肿瘤代谢剂、有丝分裂抑制剂和亚硝脲类。

[0256] 化学治疗剂的例子包括烷化剂例如塞替派和环磷酰胺;烷基磺酸化物类例如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮丙啶类例如 benzodopa、卡波醌、meturedopa 和 uredopa;乙撑亚胺和 methylamelamines 包括六甲蜜胺、曲他胺、三亚乙基磷酰胺,三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲蜜胺;多聚乙酰(特别是布拉他辛和布拉它辛酮);喜树碱(包括合成的类似物和托泊替康);苔藓抑素;callystatin;CC-1065(包括其阿多来新,卡折来新和比折来新合成类似物);念珠藻环肽(特别是念珠藻环肽1和念珠藻环肽8);多拉司他汀;duocarmycin(包括该合成类似物、KW-2189和CB1-TM1);艾榴素;水鬼蕉碱;sarcodictyin;海绵素;氮芥例如苯丁酸氮芥、氮芥、环磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、氮芥、盐酸氧氮芥、美法仑、新氮芥、苯芥胆甾醇、泼尼莫司汀、曲磷胺、鸟嘧啶氮芥;亚硝脲例如卡莫司汀、氯脲菌素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀;抗生素例如烯二炔类抗生素(例如,加利刹霉素,特别是加利刹霉素 γ I 和加利刹霉素 ω II;达内霉素,包括达内霉素A);二膦酸盐,例如氯膦酸盐;埃斯波霉素;以及新抑癌蛋白生色团和相关色蛋白烯二炔类抗生素生色团、阿克拉霉素、放线菌素、authrarnycin、偶氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素、卡柔比星、洋红霉素、嗜癌霉素、色霉素、放线菌素D、柔红霉素、地托比星、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、多柔比星(包括吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉-多柔比星和去氧多柔比星)、表柔比星、依索比星、伊达比星、马赛罗霉素、丝裂霉素例如丝裂霉素C、麦考酚酸、nogalarnycin、橄榄霉素、培洛霉素、泊非霉素、嘌罗霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑霉素、链佐星、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星;抗

代谢药例如甲氨蝶呤和 5- 氟尿嘧啶 (5-FU) ; 叶酸类类似物例如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙 ; 嘌呤类似物例如氟达拉滨、6- 巯嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤 ; 嘧啶类似物例如安西他滨、阿扎胞苷、6- 氮尿苷、卡莫氟、阿拉伯糖苷、二脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷 ; 雄激素例如卡鲁睾酮、丙酸屈他雄酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯 ; 抗肾上腺素例如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦 ; 叶酸补剂例如亚叶酸 ; 醋葡醛内酯 ; 醛磷酰胺 ; 氨基乙酰丙酸 ; 恩尿嘧啶 ; 安吡啶 ; bestabucil ; 比生群 ; 依达曲沙 ; defofamine ; 秋水仙胺 ; 地吡醌 ; elformithine ; 依利醋铵 ; 埃博霉素 ; 依托格鲁 ; 硝酸镓 ; 羟基脲 ; 香菇多糖 ; 氯尼达明 ; 美坦生类化合物例如美登素和柄型菌素 ; 米托胍脲 ; 米托蒽醌 ; 莫哌达醇 ; 二胺硝吡啶 ; 喷司他丁 ; 蛋氨酸芥 ; 吡柔比星 ; 洛索蒽醌 ; 鬼臼酸 ; 2- 乙基酰肼 ; 丙卡巴肼 ; PSK 多糖复合物) ; 雷佐生 ; 利索新 ; 西佐喃 ; 锗螺胺 ; 细交链孢菌酮酸 ; 三亚胺醌 ; 2,2' , 2'' - 三氯三乙胺 ; 单端孢霉烯族化合物 (特别是 T-2 毒素、黏液霉素 A、杆孢菌素 A 和 anguidine) ; 乌拉坦 ; 长春地辛 ; 达卡巴嗪 ; 甘露莫司汀 ; 二溴甘露醇 ; 二溴卫矛醇 ; 哌泊溴烷 ; gacytosine ; 阿拉伯糖苷 (" Ara-C") ; 环磷酰胺 ; 塞替派 ; 紫杉烷类例如, 紫杉醇和多西他赛 ; 苯丁酸氮芥 ; 吉西他滨 ; 6- 巯鸟嘌呤 ; 硫嘌呤 ; 甲氨蝶呤 ; 铂配位络合物例如顺铂、奥沙利铂和卡铂 ; 长春碱 ; 铂 ; 依托泊苷 (VP-16) ; 异环磷酰胺 ; 米托蒽醌 ; 长春新碱 ; 长春瑞滨 ; 诺安托 ; 替尼泊苷 ; 依达曲沙 ; 柔红霉素 ; 氨基蝶呤 ; 希罗达 ; 伊班膦酸盐 ; 伊立替康 (例如, CPT-11) ; 拓扑异构酶抑制剂 RFS 2000 ; 二氟甲基鸟氨酸 (DMFO) ; 视黄醇类例如维甲酸 ; 卡培他滨 ; 和上述任一物质的药学可接受的盐、酸或衍生物。

[0257] 在该定义中也包括作用为调节或抑制激素对肿瘤作用的抗激素剂, 例如抗 - 雌激素和选择性雌激素受体调节剂 (SERMs), 包括, 例如, 他莫昔芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、4- 羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、雷洛昔芬、LY117018、奥纳司酮和托瑞米芬 ; 抑制调节肾上腺中雌激素产生的芳香酶的芳香酶抑制剂, 例如, 4(5)- 咪唑、氨鲁米特、乙酸甲地孕酮、依西美坦、福美斯坦、法屈唑、伏氯唑、来曲唑和阿那曲唑 ; 和抗 - 雄激素例如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林 ; 以及曲沙他滨 (1,3- 二噁烷核苷胞嘧啶的类似物) ; 反义寡核苷酸, 特别是抑制涉及粘着细胞增殖的在信号通道中的基因表达的那些, 例如, PKC- α 、 Ralf 和 H-Ras ; 核酶例如 VEGF 表达抑制剂和 HER2 表达抑制剂 ; 疫苗例如基因疗法疫苗和上述任一物质的药学可接受的盐、酸或衍生物。

[0258] 抗癌剂的其他例子包括如表 1 所列的癌症化疗中选择的那些药物 :

[0259] 表 1 用于癌症化疗的药物选择

[0260] 下表列举了在美国和加拿大用于治疗癌症的药物及它们的主要副作用。列举的药物选择基于 MedicalLetter 顾问的意见。也作为指标列举了一些没有被美国食品和药物管理局批准的药物。下面是抗癌药物和它们的副作用。为了本发明的目的, 这些所列举的意在举例并非穷举性的。

[0261] 供选择的药物

[0262]

癌症	供选择的药物	替代药物
肾上腺皮质的**	米托坦	多柔比星、链唑霉素、依托泊苷
	顺铂	
膀胱	局部: 滴注 BCG	滴注丝裂霉素、多柔比星或
	全身: 氮甲喋呤+长春碱+多	塞替派
	柔比星+顺铂 (MVAC)	紫杉醇、代替碳铂与
	顺铂+氮甲喋呤+长春碱	顺铂合用
	(CMV)	
脑		
退行发育的星形细胞*	甲基苄肼+洛莫司汀+长春	卡氮芥、顺铂
	新碱	卡氮芥、顺铂
退行发育的少突神经胶质	甲基苄肼+洛莫司汀+长春	
细胞瘤*	新碱	
Glioblastoma**	卡氮芥或洛莫司汀	甲基苄肼、顺铂、依托泊苷
成神经管细胞瘤	长春新碱+卡氮芥±氮芥±	
	氮甲喋呤	
	氮芥+长春新碱+甲基	
	苄肼+泼尼松 (MOPP)	

[0263]

	长春新建+ 顺铂 ± 环磷酰胺	
原发性中枢神经系统淋巴瘤	氮甲喋呤(高剂量静脉注射和/或鞘内注射) ± 阿拉伯糖苷(静脉注射和/或鞘内注射)	
乳腺	环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松(CHOP) 佐药 ¹ : 环磷酰胺+氮甲喋呤+氟尿嘧啶(CMF); 环磷酰胺+多柔比星 ± 氟尿嘧啶(AC或CAF), 它莫昔芬 转移的: 环磷酰胺+氮甲喋呤+氟尿嘧啶(CMF)或环磷酰胺+多柔比星 ± 氟尿嘧啶(AC或CAF)用于受体无效型和/或激素-非易感型; 他莫昔芬用于受体有效型和/或激素-易感型 ²	紫杉醇; 塞替派+多柔比星+长春碱; 丝裂霉素+长春碱; 丝裂霉素+氮甲喋呤+米托蒽醌; 氟尿嘧啶, 通过连续输注; 骨髓移植 ³
宫颈**	顺铂 异环磷酰胺通过方法 博来霉素+异环磷酰胺通过方法+ 顺铂	苯丁酸氮芥、长春新碱、氟尿嘧啶、多柔比星、氮甲喋呤、六甲蜜胺
绒膜癌	氮甲喋呤 ± 亚叶酸 放线菌素 D	氮甲喋呤+放线菌素 D+环磷酰胺(MAC) 依托泊苷+氮甲喋呤+放线菌素 D+环磷酰胺+长春新碱
结肠直肠的*	结肠佐药 ⁴ : 氟尿嘧啶+左旋咪唑; 氟尿嘧啶+亚叶酸 转移的: 氟尿嘧啶+亚叶酸	肝转移瘤: 向肝内动脉氟尿嘧啶脱氧核苷 丝裂霉素
胚胎横纹肌肉瘤 ⁵	长春新碱+放线菌素 D ± 环磷酰胺 长春新碱+异环磷酰胺通过方法+依托泊苷	同样+多柔比星
子宫内膜**	甲羟孕酮或另外的孕激素 多柔比星+顺铂 ± 环磷酰胺	氟尿嘧啶、他莫昔芬 六甲蜜胺

[0264]

[0265] *化疗仅有中等活性。

[0266] **化疗仅有较小活性。

[0267] ¹使用或不使用化疗的他莫昔芬被普遍推荐给经绝后的雌激素—受体—阳性, 阳性模式患者, 而使用或不使用他莫昔芬的化疗给予绝经前的阳性模式患者。使用化疗和/或他莫昔芬的辅助治疗被推荐给有大肿瘤或其它反向预后性症状指示的阴性模式患者。

[0268] ²甲羟孕酮和其它的激素试剂可能会对他莫昔芬无效的患者有效。

[0269] ³高剂量化疗后 (Medical Letter, 34:79, 1982)。

[0270] ⁴对于直肠癌, 使用氟尿嘧啶加上放射的术后辅助治疗, 在其之前和之后单独用氟尿嘧啶治疗。

[0271] ⁵仅与外科切除术、放疗或两者结合时才有主要活性的药物。

[0272]

癌症	供选择的药物	替代药物
食管 [*]	顺铂+氟尿嘧啶	多柔比星、密都锭、丝裂霉素
Ewing's 恶性肿瘤	环磷酰胺 (或异环磷酰胺通过方法)+多柔比星+长春新碱 (CAV) ±放线菌素 D	CAV+依托泊苷
胃 ^{**}	氟尿嘧啶+亚叶酸	顺铂、多柔比星、依托泊苷、氮甲喋呤+亚叶酸、丝裂霉素
头部和颈鳞状细胞 [*]	顺铂+氟尿嘧啶 氮甲喋呤	博来霉素、碳铂、紫杉醇
小岛细胞 ^{**}	链唑霉素+多柔比星	链唑霉素+氟尿嘧啶; 氮脲菌素 ; 善得定
Kaposi's 肉瘤 [*] (Aids-相关)	依托泊苷或干扰素α或长春碱 多柔比星+博来霉素+长春新碱或长春碱 (ABV)	长春新碱、多柔比星、博来霉素 ⁺
白血病		
急性淋巴细胞性白血病 (ALL) ⁶ :	诱导: 长春新碱+泼尼松+门冬酰胺酶±柔红霉素 CNS 预防: 鞘内注射氮甲喋呤±全身高剂量氮甲喋呤加亚叶酸±鞘内注射阿拉	诱导: 相同±高剂量氮甲喋呤±阿拉伯糖苷; 天门冬酰胺酶代替门冬酰胺酶 鬼臼塞吩苷或依托泊苷 高剂量阿拉伯糖苷

[0273]

	伯糖苷 ± 鞘内注射氢化可的松 维持：氨甲喋呤+巯基嘌呤 骨髓移植 ³⁷	维持：相同+周期的长春新碱+泼尼松
急性髓细胞性白血病 (AML) ⁸	诱导：阿拉伯糖苷+或者柔红霉素或者去甲氧正定霉素 诱导后：高剂量阿拉伯糖苷 ± 其它药物例如依托泊苷 骨髓移植 ³	阿拉伯糖苷+米托蒽醌 高剂量阿拉伯糖苷
慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)	苯丁酸氮芥 ± 泼尼松 氟达拉滨	克拉屈滨、环磷酰胺、喷司他丁、长春新碱、多柔比星
慢性髓细胞性白血病 (CML) ⁹ 慢性期	骨髓移植 ³ 干扰素 α 羟基脲	白消安

[0274] †在美国仅用于研究使用。

[0275] ⁶高危患者（例如，高计数、细胞生成异常、成年人）可以要求用来诱导、维持和强化（缓和完成后附加药物的使用）的附加药物。附加的药物包括环磷酰胺、米托蒽醌和硫鸟嘌呤。一个在英国的大型控制试验的结果表明强化可以提高所有急性成淋巴细胞性白血病 (ALL) 儿童的存活率 (Chasselle 等, 1995)。

[0276] ⁷最初有不良预后或缓和后复发的患者。

[0277] ⁸患有急性早幼粒细胞白血病的患者对维 A 酸 (tratinoin) 有完全反应。这样的治疗可能引起主要以发热和呼吸困难为特征的毒性综合症 (Warrell, Jr 等, 1993)。

[0278]

癌症	供选择的药物	替代药物
加速期 ¹⁰	骨髓移植 ³	羟基脲、白消安
急变期 ¹¹	淋巴的： 长春新碱+泼尼松+L-门冬酰胺酶+鞘内注射氨甲喋呤(±用氨甲喋呤维持+8-巯基嘌呤)	tretinoin [†] Amsecrine、 †氮杂胞苷 长春新碱 ± 光神霉素
毛细胞性白血病	喷司他丁或克拉屈滨	干扰素 α、苯丁酸氮芥、氟达拉滨
肝**	多柔比星 氟尿嘧啶	向肝内-动脉的氟尿嘧啶脱氧核苷或顺铂

[0279]

肺, 小细胞(cat cell)	顺铂+依托泊苷 (PE)	异环磷酰胺通过方法+碳铂
	环磷酰胺+多柔比星+长春新碱 (CAV)	+依托泊苷 (ICE)
	PE 用 CAV 代替	每日口服依托泊苷
	环磷酰胺+依托泊苷+顺铂 (CEP)	依托泊苷+异环磷酰胺通过方法+顺铂 (VIP)
	多柔比星+环磷酰胺+依托泊苷 (ACE)	紫杉醇
肺 (非小细胞)**	顺铂+依托泊苷	顺铂 + 氟尿嘧啶+亚叶酸
	顺铂+长春碱±丝裂霉素	碳铂+紫杉醇
	顺铂+长春新碱	
淋巴瘤 Hodgkin's ¹¹	多柔比星+博来霉素+长春碱+氮烯咪胺 (ABVD)	氮芥+长春新碱+甲基苄肼+泼尼松 (MOPP)
	ABVD 用 MOPP 代替	苯丁酸氮芥+长春碱+甲基苄肼+泼尼松±卡氮芥
	氮芥+长春新碱+甲基苄肼 (±泼尼松)+多柔比星+博来霉素+长春碱	依托泊苷+长春碱+多柔比星
	(MOP [P] -ABV)	骨髓移植 ³
	环磷酰胺+长春新碱+氮甲喋呤	异环磷酰胺通过方法
非 Hodgkin's Burkitt's 淋巴瘤	环磷酰胺+高剂量阿拉伯糖苷±氮甲喋呤配合亚叶酸	环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松 (CHOP)
	鞘内注射氮甲喋呤或阿拉伯糖苷	

[0280] ⁹HLA 相合同胞异基因骨髓移植能够治疗 40% 至 70% 患有 CML 在慢性期的患者, 18% 至 28% CML 加速期的患者, 以及 <15% 的急变期的患者。以下不利地影响骨髓移植后无病存活: 年龄 >50 岁、从诊断起疾病持续期 >3 年, 使用单-抗原错配或匹配不相关的供体骨髓。干扰素对获得完全的细胞生成反应 (大约 10%) 的 CML 慢性期患者有治疗作用; 这是对 >80 岁并有最新诊断 CML 慢性期的患者和所有不是同种异体骨髓移植候选人的患者的选择措施。单独的化疗只能缓解。

[0281] ¹⁰如果使用任何这些合用可以完成第二慢性期, 应该考虑异基因骨髓移植。在第二慢性期的骨髓移植可以治愈 30% 至 35% 的 CML 患者。

[0282] ¹¹限制阶段的 Hodgkin's 病 (1 期和 2 期), 通过放疗可以治愈。扩散疾病 (3b 期和 4 期) 需要化疗。一些过渡期和选择性的临床情况从二者均可受益。

[0283]

癌症	供选择的药物	替代药物
弥漫性大细胞淋巴瘤	环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松 (CHOP)	有时用地塞米松替代泼尼松 其它配合疗法, 包括氮甲喋呤、依托泊苷、阿拉伯糖苷、博来霉素、甲基苄肼、异环磷酰胺和米托蒽醌 骨髓移植 ³
滤泡性淋巴瘤	环磷酰胺或苯丁酸氮芥	相同±长春新碱和泼尼松, ±依托泊苷、干扰素α、克拉屈滨、氟达拉滨 骨髓移植 ³ 环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松 (CHOP)
黑素瘤 ^{**}	干扰素α 氮烯咪胺	卡氮芥、环己亚硝脲、顺铂 氮烯咪胺+顺铂+卡氮芥+他莫昔芬 阿地白介素
蕈样霉菌病 [*]	PUVA (补骨脂素+紫外线 A) 氮芥 (局部) 干扰素α 电子束放射疗法 氮甲喋呤	异维甲酸、局部卡氮芥、喷司他丁、氟达拉滨、克拉屈滨、光分离置换法 (体外照相化学疗法), 化学疗法在非-Hodgkin's 淋巴瘤
脊髓瘤 [*]	美法仑 (或环磷酰胺)+泼尼松 美法仑+氮芥+环磷酰胺+泼尼松+长春新碱 地塞米松+多柔比星+长春新碱 (VAD) 长春新碱+卡氮芥+多柔比星+泼尼松 (VBAP)	干扰素α 骨髓移植 ³ 高剂量右苯丙胺
神经母细胞瘤	多柔比星+环磷酰胺+顺铂+鬼臼噻吩苷或依托泊苷 多柔比星+环磷酰胺 顺铂+环磷酰胺	碳铂、依托泊苷 骨髓移植 ³
成骨恶性肿瘤 ⁵	多柔比星+顺铂±依托泊苷	异环磷酰胺通过方法、依托

[0284]

	± 异环磷酰胺	泊昔、碳铂、高剂量氮甲喋呤配合亚叶酸 环磷酰胺+依托泊昔
卵巢	顺铂(或碳铂)+紫杉醇 顺铂(或碳铂)+环磷酰胺(CP) ± 多柔比星(CAP)	异环磷酰胺通过方法、紫杉醇、他莫昔芬、美法仑、六甲密胺
胰脏的** 前列腺的	氟尿嘧啶 ± 亚叶酸 亮丙瑞林+氟他米特	磷雌氮芥+长春碱、氮鲁米特+氢化可的松、磷雌氮芥+依托泊昔、乙烯雌酚、尼鲁米特
肾脏**	阿地白介素 干扰素 α	长春碱、氟尿嘧啶脱氧核苷
视网膜神经胶质瘤 ^{5*}	多柔比星+环磷酰胺+顺铂 ± 依托泊昔 ± 长春新碱	碳铂、依托泊昔、异环磷酰胺通过方法
肉瘤, 软组织, 成年人 [*]	多柔比星+氮烯咪胺+环磷酰胺+异环磷酰胺通过方法	Mitomycin + 多柔比星 + 顺铂 长春新碱、依托泊昔
睾丸的	顺铂+依托泊昔+博来霉素(PEB)	长春碱(或依托泊昔)+异环磷酰胺通过方法+顺铂(VIP) 骨髓移植 ³
Wilms'肿瘤 ⁵	放线菌素 D+长春新碱+多柔比星+环磷酰胺	异环磷酰胺通过方法、依托泊昔、碳铂

[0285] + 在美国仅用于研究使用。

[0286] b. 心血管药物

[0287] 本文定义的“心血管药物”是指可以用于治疗或预防心脏和 / 或血管疾病的任何治疗剂。

[0288] 在某些实施方案中, 心血管药物是降低多种血脂和 / 或脂蛋白中的一种的浓度的试剂, 称作“抗高脂蛋白血症剂”, 其可以用于治疗血管组织的动脉粥样硬化和增厚或阻塞。例子包括芳氧基链烷酸 / 纤维酸衍生物、树脂 / 胆汁酸 sequesterant、HMG CoA 还原酶抑制剂、烟酸衍生物、甲状腺激素或甲状腺激素类似物、其他药剂或其组合。芳氧基链烷酸 / 纤维酸衍生物的非限制性例子包括苄氯贝特、enzafibrate、比尼贝特、环丙贝特、克利贝特、氯贝丁酯 (氯贝丁酯-S)、氯贝酸、依托贝特、非诺贝特、吉非贝齐 (lobid)、尼克贝特、吡贝特、氯烟贝特、双贝特和益多酯。树脂 / 胆汁酸 sequesterant 的非限制性例子包括考来烯胺 (消胆胺、questran)、考来替泊 (colestid) 和降胆葡胺。HMG CoA 还原酶抑制剂的非限制性例子包括洛伐他汀 (mevacor)、普伐他汀 (pravochol) 或辛伐他汀 (zocor)。烟酸衍生物的非限制性例子包括烟酸盐、阿西莫司、烟酸戊四醇酯、尼可氯酯、尼可莫尔和氧烟酸。甲状腺激素及其类似物的非限制性例子包括依塞罗酯、甲状丙酸和甲状腺素。其他抗高脂蛋白药的非限制性例子包括阿昔呋喃、阿扎胆醇、苯氟雷司、β-苯扎丁酰胺、肉毒碱、硫酸

软骨素、氯雌酮甲醚、右旋糖酐、右旋糖苷酯钠、5,8,11,14,17-二十碳五烯酸、香菇嘌呤、夫拉扎勃、美格鲁托、甲亚油酰胺、双甲雌三醇、鸟氨酸、[γ]-谷维素、泛硫乙胺、季戊四醇四醋酸酯、 α -苯基丁酰胺、吡扎地尔、普罗布考 (lorelco)、 β -谷甾醇、磺托酸-哌嗪盐、硫地醇、曲帕拉醇和联苯丁酸。

[0289] 抗动脉硬化剂的非限制性例子包括吡啶氨基甲酸酯 (pyridinol carbamate)。

[0290] 在某些实施方案中,心血管药物是目的在于除去或防止血凝块的药剂。抗血栓形成和/或纤维蛋白溶解剂的非限制性例子包括抗凝血剂、抗凝剂拮抗剂、抗血小板剂、血栓溶解剂、血栓溶解拮抗剂或其组合。抗血栓剂的例子包括阿司匹林和华法林 (Coumadin)。抗凝血剂的例子包括醋硝香豆素、安克洛酶、茴茛二酮、溴茛二酮、氯茛二酮、库美香豆素、环香豆素、右旋糖苷硫酸酯钠、双香豆素、二苯茛酮、双香豆素乙酯、乙叉双香豆素、氟茛二酮、肝素、水蛭素、阿朴酸钠、奥沙二酮、多硫化戊聚糖、苯茛二酮、苯并香豆素、卵黄高磷蛋白、吡考他胺、噻氯香豆素和华法林。抗血小板剂的非限制性例子包括阿司匹林、右旋糖酐、双嘧达莫 (潘生丁)、肝素、磺吡酮 (苯磺唑酮) 和噻氯匹啶 (抵克立得)。血栓溶解剂的非限制性例子包括组织纤溶酶活化剂 (activase)、纤溶酶、尿激酶前体、尿激酶 (尿活素)、链激酶 (溶栓酶)、阿尼普酶 /APSAC (移米那酶)。

[0291] 在一些实施方案中,心血管药物是血液凝结剂。促进血液凝结剂的非限制性例子包括血栓溶解剂拮抗剂和抗凝剂拮抗剂。抗凝剂拮抗剂的非限制性例子包括鱼精蛋白和维生素 K1。

[0292] 血栓溶解剂拮抗剂的非限制性例子包括氨基己酸 (amicar) 和氨甲环酸 (amstat)。抗血栓药的非限制性例子包括阿那格雷、阿加曲班、cilostazol、达曲班、去纤苷、依诺肝素、速避凝、吡哌布芬、lamoparan、奥扎格雷、吡考他胺、普拉贝脉、替地肝素、噻氯匹啶和三氟醋柳酸。

[0293] 心血管药物可以是抗心律不齐剂。抗心律不齐剂的非限制性例子包括 I 类抗心律不齐剂 (钠通道阻滞剂)、II 类抗心律不齐剂 (β -肾上腺素能阻滞剂)、III 类抗心律不齐剂 (复极化延长药)、IV 类抗心律不齐剂 (钙通道阻滞剂) 及其他抗心律不齐剂。钠通道阻滞剂的非限制性例子包括类 IA、IB 类和 IC 类抗心律不齐剂。IA 类抗心律不齐剂的非限制性例子包括异丙吡胺 (norpac)、普鲁卡因胺 (pronestyl) 和奎尼丁 (quinidex)。IB 类抗心律不齐剂的非限制性例子包括利多卡因 (xylocaine)、妥卡尼 (tonocard) 和美西律 (mexitil)。IC 类抗心律不齐剂的非限制性例子包括恩卡尼 (enkaid) 和氟卡尼 (tambacor)。 β 阻滞剂,也称 β -肾上腺素能阻滞剂、 β -肾上腺素能拮抗剂或 II 类抗心律不齐剂的非限制性例子包括醋丁洛尔 (seclal)、阿普洛尔、氨磺洛尔、阿罗洛尔、阿替洛尔、苯呋洛尔、倍他洛尔、贝凡洛尔、比索洛尔、波吡洛尔、布库洛尔、布非洛尔、丁呋洛尔、布尼洛尔、布拉洛尔、盐酸布替君、丁非洛尔、卡拉洛尔、卡替洛尔、卡维地洛、塞利洛尔、塞他洛尔、氯拉洛尔、地来洛尔、依泮洛尔、艾司洛尔 (brevibloc)、茛诺洛尔、拉贝洛尔、左布诺洛尔、甲吡洛尔、美替洛尔、美托洛尔、莫普洛尔、纳多洛尔、蔡肼洛尔、硝苯洛尔、尼普地洛、氧烯洛尔、喷布洛尔、吡哌洛尔、普拉洛尔、丙蔡洛尔、心得安 (普蔡洛尔)、索他洛尔 (β pace)、sulfinalol、他林洛尔、特他洛尔、噻吗洛尔、托利洛尔和 xibinolol。在某些方面, β 阻滞剂包含芳氧基丙醇胺衍生物。芳氧基丙醇胺衍生物的非限制性例子包括醋丁洛尔、阿普洛尔、阿罗洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、贝凡洛尔、比索洛尔、波吡洛尔、布尼洛尔、丁非洛尔、卡拉洛尔、卡替洛尔、

卡维地洛、塞利洛尔、塞他洛尔、依泮洛尔、茛诺洛尔、甲吲洛尔、美替洛尔、美托洛尔、莫普洛尔、纳多洛尔、尼普地洛、氧烯洛尔、喷布洛尔、吲哚洛尔、心得安、他林洛尔、特他洛尔、噻吗洛尔和托利洛尔。促进复极化的药剂，也称作 III 类抗心律不齐剂的非限制性例子包括胺碘酮（可达龙）和索他洛尔（ β pace）。钙通道阻滞剂，也称 IV 类抗心律不齐剂的非限制性例子包括芳基烷基胺（例如，苄普地尔、地尔硫卓、芬地林、戈洛帕米、普尼拉明、特罗地林、维拉帕米）、二氢吡啶衍生物（非洛地平、伊拉地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平）、哌嗪衍生物（例如，桂利嗪、氟桂利嗪、利多氟嗪）或其他钙通道阻滞剂例如苄环烷、依他苯酮、镁、米拉地尔或哌克西林。在某些实施方案中，钙通道阻滞剂包含长效二氢吡啶类（硝苯地平 - 型）钙拮抗剂。其他抗心律不齐剂的非限制性例子包括腺苷（adenocard）、地高辛（lanoxin）、乙酰卡尼、阿义马林、克冠吗啉、阿普林定、甲苯磺酸溴苄胺、丁苯酰胺、布托苯定、卡泊酸、西苯唑啉、丙吡胺、二氢奎尼丁、英地卡尼、异丙托溴铵、利多卡因、劳拉义明、劳卡尼、甲氧苯汀、莫雷西嗪、吡美诺、丙缓脉灵、普罗帕酮、吡诺林、聚半乳糖醛酸奎尼丁、硫酸奎尼丁和维喹地尔。

[0294] 心血管药物的其他例子包括抗高血压剂。抗高血压剂的非限制性例子包括交感神经阻滞剂、 α/β 阻滞剂、 α 阻滞剂、抗 - 血管紧张素 II 剂、 β 阻滞剂、钙通道阻滞剂、血管扩张剂和其他抗高血压剂。 α 阻滞剂，也称作 α - 肾上腺素能阻滞剂或 α - 肾上腺素能拮抗剂的非限制性例子包括氨磺洛尔、阿罗洛尔、达哌唑、多沙唑嗪、甲磺酰麦角碱、芬司匹利、吲哚拉明、拉贝洛尔、尼麦角林、哌唑嗪、特拉唑嗪、妥拉唑林、曲吗唑嗪和育亨宾。在某些实施方案中， α 阻滞剂可以包含喹唑啉衍生物。喹唑啉衍生物的非限制性例子包括阿呋唑嗪、布那唑嗪、多沙唑嗪、哌唑嗪、特拉唑嗪和曲吗唑嗪。在某些实施方案中，抗高血压剂是 α 和 β 肾上腺素能拮抗剂。 α/β 阻滞剂的非限制性例子包含拉贝洛尔（normodyne, trandate）。抗 - 血管紧张素 II 剂的非限制性例子包括血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂。血管紧张素转化酶抑制剂（ACE 抑制剂）的非限制性例子包括阿拉普利、依那普利（vasotec）、卡托普利、西拉普利、地拉普利、依那普利拉、福辛普利、赖诺普利、莫维普利、培哚普利、喹那普利和雷米普利。血管紧张素 II 受体阻滞剂，也称作血管紧张素 II 受体拮抗剂、ANG 受体阻滞剂或 ANG-II1- 型受体阻滞剂（ARBs）的非限制性例子包括 angiocandesartan、依普沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦和缬沙坦。交感神经阻滞剂的非限制性例子包括作用于中枢的交感神经阻滞剂或作用于外周的交感神经阻滞剂。作用于中枢的交感神经阻滞剂，也称中枢神经系统（CNS）交感神经阻滞剂的非限制性例子包括可乐定（catapres）、胍那苄（wytensin）、胍法辛（tenex）和甲基多巴（aldomet）。作用于外周的交感神经阻滞剂的非限制性例子包括神经节阻滞剂、肾上腺素能阻滞剂、 β - 肾上腺素能阻滞剂或 $\alpha 1$ - 肾上腺素能阻滞剂。神经节阻滞剂的非限制性例子包括美卡拉明（inversine）和曲美芬（arfonad）。肾上腺素能阻滞剂的非限制性例子包括胍乙啶（ismelin）和利舍平（serpasil）。 β - 肾上腺素能阻滞剂的非限制性例子包括醋丁洛尔（seclal）、阿替洛尔（tenormin）、倍他洛尔（kerlone）、卡替洛尔（cartrol）、拉贝洛尔（normodyne, trandate）、美托洛尔（lopressor）、nadanol（corgard）、喷布洛尔（levatol）、吲哚洛尔（visken）、普萘洛尔（inderal）和噻吗洛尔（blocadren）。 $\alpha 1$ - 肾上腺素能阻滞剂的非限制性例子包括哌唑嗪（minipress）、多沙唑嗪（cardura）和特拉唑嗪（hytrin）。在某些实施方案中心血管治疗剂可以包含血管扩张剂（例如，脑血管扩张剂、冠状血管扩张剂或外周血管扩张剂）。

在某些优选的实施方案中,血管扩张剂包含冠状血管扩张剂。冠状血管扩张剂的非限制性例子包括胺氧三苯、地巴唑、琥珀苯呋地尔、苯碘达隆、氯酚嗪、乙胺香豆素、氯苯呋醇、氯硝甘油、地拉卓、双嘧达莫、氢普拉明、乙氧黄酮、硝酸戊四醇酯、依他苯酮、芬地林、夫洛地尔、更利芬、herestrol 二(β-二乙基氨基乙基醚)、海索苯定、硝乙醇胺对甲苯磺酸盐、凯林、利多氟嗪、甘露醇六硝酸盐、美地巴嗪、硝酸甘油、硝酸戊四醇酯、戊硝醇、哌克昔林、匹美茶碱、曲匹地尔、甲色酮、曲美他嗪、磷酸三硝乙醇铵和维斯那定。在某些方面,血管扩张剂可以包含长期治疗型血管扩张剂或高血压急救型血管扩张剂。长期治疗型血管扩张剂的非限制性例子包括胍屈嗪(apresoline)和米诺地尔(loniten)。高血压急救型血管扩张剂的非限制性例子包括硝普盐(nitride)、二氮嗪(hyperstat IV)、胍屈嗪(apresoline)、米诺地尔(loniten)和维拉帕米。

[0295] 其他抗高血压剂的非限制性例子包括阿义马林、[γ]-氨基丁酸、丁苯碘胺、西氯他宁、环西多明、绿藜安单宁酸盐、非诺多泮、氟司喹南、酮色林、美布氨酯、美卡拉明、甲基多巴、甲基 4-吡啶酮氨硫脲、莫唑胺、帕吉林、潘必啉、吡那地尔、哌罗克生、普立哌隆、原藜芦碱、萝巴新、瑞西美托、利美尼定、沙拉新、硝普钠、替尼酸、樟脑磺酸替奥芬、酪氨酸酶和乌拉地尔。

[0296] 在某些方面,抗高血压剂可以包含芳基乙醇胺衍生物、苯噻二嗪衍生物、JV-羧基烷基(肽/内酰胺)衍生物、二氢吡啶衍生物、胍衍生物、胍/酞嗪、咪唑衍生物、季铵化合物、利舍平衍生物或磺磷酰胺衍生物。芳基乙醇胺衍生物的非限制性例子包括氨磺洛尔、苯呋洛尔、地来洛尔、拉贝洛尔、丙萘洛尔、索他洛尔和硫氧洛尔。苯噻二嗪衍生物的非限制性例子包括阿尔噻嗪、苄氟噻嗪、苄噻嗪、苄氢氯噻嗪、布噻嗪、氯噻嗪、氯噻酮、环戊噻嗪、环噻嗪、二氮嗪、依匹噻嗪、乙噻嗪、芬噻唑、双氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、甲氯噻嗪、美替克仑、美托拉宗、对氟噻嗪、泊利噻嗪、四氯噻嗪和三氯噻嗪。N-羧基烷基(肽/内酰胺)衍生物的非限制性例子包括阿拉普利、卡托普利、西拉普利、地拉普利、依那普利、依那普利拉、福辛普利、赖诺普利、莫维普利、培哌普利。二氢吡啶衍生物的非限制性例子包括氨氯地平、非洛地平、伊拉地平、尼卡地平、硝苯地平、尼伐地平、尼索地平和尼群地平。胍衍生物的非限制性例子包括倍他尼定、胍啉啉、胍那苄、胍那克林、胍那决尔、胍那佐定、胍法辛、胍氯酚、胍诺沙苄和胍生。胍/酞嗪的非限制性例子包括布屈嗪、卡屈嗪、双胍屈嗪、恩屈嗪、胍卡巴嗪、胍屈嗪、苯异丙胍、匹尔屈嗪和托屈嗪。咪唑衍生物的非限制性例子包括可乐定、洛非西定、酚妥拉明、噻美尼定和托洛尼定。季铵化合物的非限制性例子包括阿扎溴铵、松达氯铵、六甲季铵、氰戊吗啉二(甲硫酸)、五甲溴铵、酒石酸戊吡胺、芬托氯铵和甲硫曲美替定。利舍平衍生物的非限制性例子包括比舍平、地舍平、瑞西那明、利舍平和昔洛舍平。磺磷酰胺衍生物的非限制性例子包括安布赛特、氯帕胺、呋塞米、吲哚帕胺、噻乙宗、曲帕胺和希帕胺。

[0297] 心血管药物的其他例子包括血管加压剂。血管加压剂一般用于在休克期间提高血压,其中休克会在手术操作期间发生。血管加压剂,也称抗低血压药的非限制性例子包括甲磺美嗪、血管紧张素胺、二甲福林、多巴胺、双苯次甲丁胺、依替福林、吉培福林、间羟胺、米多君、去甲肾上腺素、福来君和昔奈福林。

[0298] 心血管药物的其他例子包括可以在治疗或预防充血性心力衰竭中使用的药剂。治疗充血性心力衰竭的药剂的非限制性例子包括抗-血管紧张素 II 剂、后负荷-前负荷减小剂、利尿剂和正性肌力剂。后负荷-前负荷减小剂的例子包括胍屈嗪(apresoline)和异山

梨醇二硝酸酯 (isordil, sorbitrate)。利尿剂的非限制性例子包括噻嗪或苯噻二嗪衍生物 (例如, 阿尔噻嗪、苄氟噻嗪、苄噻嗪、苄氢氯噻嗪、布噻嗪、氯噻嗪、氯噻酮、环戊噻嗪、依匹噻嗪、乙噻嗪、芬喹唑、双氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、甲氯噻嗪、美替克仑、美托拉宗、对氟噻嗪、泊利噻嗪、四氯噻嗪、三氯噻嗪)、有机汞化物 (例如, 氯汞君、美拉鲁利、汞罗茶碱、硫汞林钠、汞香豆酸、mercumatilin dodium、氯化亚汞、汞撒利)、蝶啶 (例如, 呋氨蝶啶、氨苯蝶啶)、嘌呤 (例如, 乙酸茶碱、7-吗啉代甲基茶碱、帕马溴、丙可可碱、可可碱)、类固醇包括醛固酮拮抗剂 (例如, 坎利酮、夹竹桃苷、螺内酯)、氨苯磺胺衍生物 (例如, 乙酰唑胺、安布赛特、阿佐塞米、布美他尼、布他唑胺、氯米非那胺、氯非那胺、氯帕胺、氯索隆、二苯基甲胺-4, 4'-二氨苯磺胺、二磺法胺、依索唑胺、呋塞米、吲哒帕胺、美夫西特、醋甲唑胺、吡咯他尼、喹乙宗、托拉塞米、曲帕胺、希帕胺)、尿嘧啶 (例如, 氨美啶、阿米美啶)、钾不足拮抗剂 (例如, 阿米洛利、氨苯蝶啶) 或其他利尿剂例如氯丙嗪、熊果苷、氯拉扎尼、依他尼酸、依托唑啉、胍卡巴嗪、异山梨醇、甘露醇、美托查酮、莫唑胺、呋克昔林、替尼酸和尿素。正性肌力剂, 也称作强心剂的非限制性例子包括乙酸茶碱、乙酰洋地黄毒苷、2-氨基-4-甲基吡啶、氨力农、琥珀苯呋地尔、布拉地新、脑苷脂、樟吡他胺、铃兰毒苷、磁麻甙、地诺帕明、去乙酰毛花苷、洋地黄苷、洋地黄、洋地黄毒苷、地高辛、多巴酚丁胺、多巴胺、多培沙明、依诺昔酮、红皮素、非那可明、吉他林、羟基洋地黄毒苷、胍基乙酸、辛胺醇、白毛茛分碱、异波帕胺、毛花苷、甲氧酚酰胺、米力农、黄夹次甙、夹竹桃苷、毒毛花苷、奥昔非君、普瑞特罗、海葱次苷、蟾力苏、海葱苷、海葱苷元、毒毛旋花素、硫马唑、可可碱和扎莫特罗。在特别的方面, 正性肌力剂是强心苷类、 β -肾上腺素能激动剂或磷酸二酯酶抑制剂。强心苷类的非限制性例子包括地高辛 (lanoxin) 和洋地黄毒苷 (crystodigin)。 β -肾上腺素能激动剂的非限制性例子包括沙丁胺醇、班布特罗、比托特罗、卡布特罗、克仑特罗、氯丙那林、地诺帕明、双羟乙麻黄碱、多巴酚丁胺 (dobutrex)、多巴胺 (intropin)、多培沙明、麻黄碱、乙非君、乙基去甲肾上腺素、非诺特罗、福莫特罗、海索那林、异波帕胺、异他林、异丙肾上腺素、马布特罗、奥昔那林、甲氧那明、奥昔非君、吡布特罗、丙卡特罗、普罗托醇、瑞普特罗、利米特罗、利托君、索特瑞醇、特布他林、曲托喹酚、妥洛特罗和扎莫特罗。磷酸二酯酶抑制剂的非限制性例子包括氨力农 (inocor)。抗心绞痛剂可以包含 organonitrates、钙通道阻滞剂、 β 阻滞剂及其组合。organonitrates, 也称硝基血管扩张剂的非限制性例子包括硝基甘油 (nitro-bid, nitrostat)、异山梨醇二硝酸酯 (isordil, sorbitrate) 和硝酸戊酯 (aspirol, vaporole)。

[0299] 2. 靶向疾病细胞周期的化合物

[0300] 靶向疾病细胞周期的化合物是指在增殖细胞中是正调节性的靶向试剂的化合物。用于此目的的化合物可用于测量细胞中的各种参数, 例如, 肿瘤细胞 DNA 含量。

[0301] 许多这样的试剂是核苷类似物。例如, 已经开发出下列物质作为成像野生型和突变体 HSV1-tk 表达的报告分子 (reporter) 底物 (Gambhir 等, 2000): 例如, 嘧啶核苷 (例如, 2'-氟-2'-脱氧-5-碘-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基基尿嘧啶 [FIAU]、2'-氟-2'-脱氧-5-碘-1- β -D-呋核亚硝脲-尿嘧啶 [FIRU]、2'-氟-2'-5-甲基-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基基尿嘧啶 [FMAU]、2'-氟-2'-脱氧-5-碘-乙基-1- β -D-呋核亚硝脲尿嘧啶 [IVFRU]) 和无环鸟苷: 9-[(2-羟基-1-(羟基甲基)乙氧基)甲基]鸟嘌呤 (GCV) 和 9-[4-羟基-3-(羟基-甲基)丁基]鸟嘌呤 (PCV) (Tjuvajev 等人, 2002; Gambhir 等人, 1998; Gambhir 等人, 1999) 和其他 ^{18}F -标记的无环鸟苷类似物, 例如 8-氟-9-[(2-羟基

基-1-(羟基甲基)乙氧基)甲基]鸟嘌呤(FGCV)(Gambhir等人,1999;Namavari等人,2000),8-氟-9-[4-羟基-3-(羟基甲基)丁基]鸟嘌呤(FPCV)(Gambhir等人,2000;Iyer等人,2001),9-[3-氟-1-羟基-2-丙氧基甲基]鸟嘌呤(FHPG)(Alauddin等人,1996;Alauddin等人,1999)和9-[4-氟-3-(羟基甲基)丁基]鸟嘌呤(FHBG)(Alauddin和Conti,1998;Yaghoubi等人,2001)。本领域普通技术人员将会熟知这些以及其它用于疾病细胞周期靶向的试剂。

[0302] 3. 血管发生靶向配体

[0303] “血管发生靶向配体”是指可以结合到新生血管形成或组织的血管形成的药剂,例如肿瘤细胞新生血管或心肌组织的血管形成。用于此目的的药剂是本领域普通技术人员已知的,用于实施不同的测定,包括测定肿瘤血管床的大小和测定肿瘤的体积。这些药剂中的一些结合到血管壁上。本领域普通技术人员知道可以用于此目的的药剂。

[0304] 在整个申请中,“血管发生靶向”是指用于与新血管组织结合的药剂。用于此目的的药剂是本领域普通技术人员已知的,用于实施不同的测定,包括测定肿瘤血管床的大小和测定肿瘤的体积。这些药剂中的一些结合到血管壁上。本领域普通技术人员知道可以用于此目的的药剂。肿瘤血管发生靶向配体是如上述定义的以肿瘤血管发生靶向为目的而使用的配体。血管发生靶向配体的例子包括COX-2抑制剂、抗-EGF受体配体、赫赛汀、血管他丁、C225和沙利度胺。COX-2抑制剂包括,例如塞来考昔、罗非考昔、艾托考昔和这些药剂的类似物。

[0305] 4. 肿瘤凋亡靶向配体

[0306] “肿瘤凋亡靶向”是指使用试剂来结合凋亡或有凋亡危险的细胞。这些试剂通常被用于在细胞群例如肿瘤或心组织中提供凋亡或编程性细胞死亡的程度或风险的指示。本领域普通技术人员了解用于此目的的试剂。“肿瘤凋亡靶向配体”是能够实施本段落定义的“肿瘤凋亡靶向”的配体。本发明的靶向配体可以包括TRAIL(TNF-相关凋亡诱导配体)单克隆抗体。TRAIL是肿瘤坏死因子配体家族的一个成员,其在很多转变的细胞株中迅速诱导凋亡。本发明的靶向配体也可以包含细胞凋亡蛋白酶-3的底物,例如包含4个氨基酸序列门冬氨酸-谷氨酸-缬氨酸-门冬氨酸的肽或螯合剂、细胞凋亡蛋白酶-3的底物(例如,包含氨基酸序列门冬氨酸-谷氨酸-缬氨酸-门冬氨酸的肽或螯合剂)和Bcl家族的其他成员。Bcl家族成员的例子包括,例如,Bax、Bcl-xL、Bid、Bad、Bak和Bcl-2。本领域普通技术人员了解Bcl家族和它们各自的底物。

[0307] 在消除它们在肿瘤细胞中的细胞保护功能和恢复凋亡敏感性的思想指导下,凋亡抑制剂是药物发现的目标(Reed,2003)。

[0308] 5. 疾病受体靶向配体

[0309] 在“疾病受体靶向配体”中,开发出了一些试剂,因为其能够结合到某些在疾病、例如癌症、神经性疾病和心血管疾病状态下过度表达的细胞受体上。这样的靶向受体例子的包括,雌激素受体、雄激素受体、脑垂体受体、转铁蛋白受体和黄体酮受体。可用于疾病-受体靶向的试剂的例子包括雄激素、雌激素、生长抑素、黄体酮、转铁蛋白、黄体生成素和黄体生成素抗体。

[0310] 放射标记的配体,例如喷曲肽、奥曲肽、转铁蛋白和脑垂体肽结合到细胞受体上,这些受体中的一些在某些细胞上过表达。因为这些配体不是免疫原性的而且从血液中快速

清除,因此与抗体成像相比受体成像似乎更有前途。

[0311] 在此包括叶酸盐受体作为疾病受体的另一个例子。叶酸盐受体 (FRs) 在许多瘤细胞类 (例如,肺、乳腺、卵巢、颈、结肠直肠、鼻咽、肾腺癌、恶性黑素瘤和室管膜瘤) 上过表达,但是仅主要表达在几个正常的分化组织上 (例如,脉络丛、胎盘、甲状腺和肾) (Weitman 等人,1992a;Campbell 等人,1991;Weitman 等人,1992b;Holm 等人,1994;Ross 等人,1994;Franklin 等人,1994;Weitman 等人,1994)。FRs 已经被用于将叶酸盐-共轭的蛋白毒素、药物/反义寡核苷酸和脂质体传递到过度表达叶酸盐受体的肿瘤细胞中 (Ginobbi 等人,1997;Leamon 和 Low,1991;Leamon 和 Low,1992;Leamon 等人,1993;Lee 和 Low,1994)。此外,包含结合到抗-T 细胞受体抗体的抗-FR 抗体的双特异性抗体已经用于将 T 细胞靶向到 FR 阳性肿瘤细胞上并且目前在临床试验中用于卵巢癌 (Canevari 等人,1993;Bolhuis 等人,1992;Patrick 等人,1997;Coney 等人,1994;Kranz 等人,1995)。

[0312] 叶酸盐受体靶向配体的例子包括叶酸和叶酸类似物。优选的叶酸盐受体靶向配体包括叶酸盐、氨甲喋呤和拓优得。叶酸和叶酸拮抗剂例如氨甲喋呤除了经典的还原-叶酸盐载体系统还通过与叶酸受体的高亲和力进入细胞 (糖基磷酸酰肌醇-连接的膜叶酸-结合蛋白) (Westerhof 等人,1991;Orr 等人,1995;Hsueh 和 Dolnick,1993) 外,。

[0313] 6. 心肌缺血标记物

[0314] 在一些实施方案中,该靶向配体是心肌缺血标记物。心肌缺血标记物是对缺血心组织具有相对选择性的配体。心肌缺血标记物的非限制性例子包括白细胞介素-6、肿瘤坏死因子 α 、基质金属蛋白酶 9、髓过氧化物酶、细胞间和血管粘附分子、可溶性 CD40 配体、胎盘生长因子、高灵敏度 C-反应性蛋白 (hs-CRP)、缺血性修饰白蛋白 (IMA)、游离脂肪酸和胆碱。

[0315] 7. 心存活组织标记物

[0316] 在一些实施方案中,该靶向配体是心存活组织标记物。心存活组织标记物是指与非存活的心肌组织相比,对心存活组织具有相对选择性的配体。心存活组织标记物的非限制性例子包括选自磷脂酶 C、肌球蛋白轻链磷酸酯酶、一氧化氮、前列环素、内皮素、凝血酶、L-精氨酸和 L-瓜氨酸的那些。

[0317] 8. 充血性心力衰竭标记物

[0318] 在一些实施方案中,该靶向配体是充血性心力衰竭标记物。充血性心力衰竭标记物是指与正常的健康心组织相比,对于充血性心力衰竭的心脏的心组织具有相对选择性的配体。充血性心力衰竭标记物的非限制性例子包括选自白细胞介素-1、心营养素-1、类胰岛素生长因子、表皮生长因子、酪氨酸激酶受体和血管紧张素 II 的那些。

[0319] 9. 静止/应激心脏组织标记物

[0320] 在一些实施方案中,该靶向配体是静止/应激心脏组织标记物。静止/应激心脏组织标记物是与非应激 (静止下) 的心组织相比,对应激的心组织具有相对选择性的配体,或者反之亦然。静止/应激心脏组织标记物的非限制性例子包括选自丝原素活化蛋白激酶、环腺苷酸、磷脂酶 C、二磷酸磷脂酰肌醇、三磷酸肌醇、二酰基甘油和酪氨酸激酶的那些。

[0321] 10. 药物评估

[0322] 某些基于药物的配体可用于测定个体对药物的药理学响应。个体对所施用药物的响应的测定中可测量范围广泛的参数。本领域普通技术人员了解可以测量的反应类型。这

些响应部分地取决于不同的因素,包括要评价的特定药物、要治疗的个体的特定疾病和状态以及个体的特性。基于药物的配体的例子包括肉毒碱、嘌呤霉素、维拉帕米、地高辛、哌唑嗪、奎尼丁、丙吡胺、茶碱、蛋白酶抑制剂硝苯地平、地尔硫卓、氟卡尼、胺碘酮、索他洛尔、腺苷、多巴胺、多巴酚丁胺、氨力农、米力农、螺内酯、哌唑嗪、阿司匹林和华法林。

[0323] 11. 抗菌剂

[0324] 任何抗菌剂都作为靶向配体而包括在内。优选的抗菌剂包括氨苄西林、阿莫西林、青霉素、克林霉素、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、那他霉素、奈夫西林、利福平、四环素、万古霉素、博来霉素、多西环素、阿米卡星、奈替米星、链霉素、妥布霉素、氯碳头孢、厄他培南、亚胺培南、美罗培南、头孢羟氨苄、头孢唑林、头孢氨苄、头孢克洛、头孢孟多、头孢西丁、头孢丙烯、头孢呋辛、头孢克肟、头孢地尼、头孢托仑、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢泊肟、头孢他啶、头孢布烯、头孢唑肟、头孢曲松、头孢吡肟、替考拉宁、阿奇霉素、克拉霉素、地红霉素、羧苄西林、罗红霉素、醋竹桃霉素、氨曲南、阿洛西林、羧苄西林、氯唑西林、双氯西林、氟氯西林、美洛西林、哌拉西林、替卡西林、杆菌肽、粘菌素、多粘菌素 B、环丙沙星、依诺沙星、加替沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、曲伐沙星、磺胺米隆、偶氮磺胺、磺胺醋酰、磺胺甲二唑、磺胺、柳氮磺吡啶、磺胺异噁唑、甲氧苄啶、甲氧苄氨嘧啶 - 磺胺甲噁唑、地美环素、米诺环素、土霉素、肿凡纳明、氯霉素、乙胺丁醇、磷霉素、呋喃唑酮、isoniazid、利奈唑胺、甲硝唑、莫匹罗星、呋喃妥因、平板霉素、吡嗪酰胺、奎奴普丁、达福普汀、大观霉素和泰利霉素。

[0325] 抗真菌剂包括那他霉素、龟裂杀菌素、非律平、制霉菌素、两性霉素 B、咪康唑、酮康唑、克霉唑、益康唑、联苯苄唑、布康唑、芬替康唑、异康唑、奥昔康唑、舍他康唑、硫康唑、噻康唑、氟康唑、伊曲康唑、雷夫康唑、泊沙康唑、伏立康唑、特康唑、特比萘芬、阿莫罗芬、萘替芬、布替萘芬、阿尼芬净、卡泊芬净、米卡芬净、环吡酮、氟胞嘧啶、灰黄霉素、结晶紫、卤普罗近、托萘酯、十一烯酸、金刚烷胺、多霉素、阿昔洛韦和用于真菌的更昔洛韦。本领域普通技术人员了解各种认为是抗菌剂的药剂。

[0326] 12. 拟葡萄糖剂

[0327] 还包括拟葡萄糖剂作为靶向配体。这些药剂也可以认为是“葡萄糖类似物”或“葡萄糖衍生物”。

[0328] 活体通过糖酵解途径利用葡萄糖。化合物例如新霉素、卡那霉素、庆大霉素、阿米卡星、妥布霉素、奈替米星、核糖霉素、西索米星、小诺米星、利维霉素、地贝卡星、异帕米星和阿司米星属于称作氨基糖苷的组。

[0329] 在结构方面,拟葡萄糖剂典型地具有葡萄糖环结构。但是,也存在例外,例如嘌呤霉素,它具有一个戊糖环,但是仍认为它是拟葡萄糖剂。

[0330] 在功能方面,氨基糖苷用作通过与葡萄糖结构类似的性质阻断糖酵解途径的抗生素,因此,它们在功能上被认为是拟葡萄糖剂。当这些氨基糖苷在成像研究中使用,检测不到药理作用。

[0331] 词语“模拟”如美国遗传词典第四版所定义,是指“非常相似或模拟”。由于它们在结构上与葡萄糖类似,氨基糖苷通过糖酵解途径来从功能上使用,并阻断糖酵解途径。因此,认为氨基糖苷以结构和功能的方式模仿或模拟葡萄糖。

[0332] 具有 PubChem 数据库 (NCBI) 标记 CID 号的化学结构的非限制性例子如下:阿米卡

星 CID 37768 ; 氨基糖苷 CID 191574 ; 阿司米星 CID65345 ; 脱氧 - 葡萄糖 CID 439268 ; D- 葡萄糖胺 CID 441477 ; 地贝卡星 CID3021 ; 庆大霉素 CID 3467 ; 葡萄糖 CID 5793 ; 异帕米星 CID 456297 ; 卡那霉素 CID 5460349 ; 利维霉素 CID 72394 ; 小诺米星 CID 107677 ; 新霉素 CID 504578 ; 奈替米星 CID 441306 ; 嘌呤霉素 CID 439530 ; 核糖霉素 CID 33042 ; 西索米星 CID 36119 ; 和妥布霉素 CID 36294。

[0333] 描述氨基糖苷阻断糖酵解的参考文献, 包括, 例如, Tachibana 等人, 1976 ; Borodina 等人, 2005 ; Murakami 等人, 1996 ; Hoelscher 等人, 2000 ; Yang 等人, 2004 ; Michalik 等人, 1989 ; Murakami 等人, 1997 ; Diamond 等人, 1978 ; Hostetler 和 Hall, 1982 ; Benveniste 和 Davies, 1973 ; Hu, 1998 ; Yanai 等人, 2006 ; Myszk 等人, 2003 ; Nakae 和 Nakae, 1982 ; Ozmen 等人, 2005 ; 和 Tod 等人, 2000。

[0334] 拟葡萄糖或糖的优选药剂包括新霉素、卡那霉素、庆大霉素、巴龙霉素、阿米卡星、妥布霉素、奈替米星、核糖霉素、西索米星、小诺米星、利维霉素、地贝卡星、异帕米星、阿司米星和氨基糖苷葡萄糖和葡糖胺。

[0335] 13. 低氧靶向配体

[0336] 在本发明的一些实施方案中, 该靶向配体是肿瘤缺氧靶向配体。例如, 肿瘤细胞在氧存在下比无氧时对常规辐射的灵敏度大 ; 即使是在肿瘤中比例小的缺氧细胞也可以限制对辐射的响应 (Hal 1, 1988 ; Bush 等人, 1978 ; Gray 等人, 1958)。已经证明许多动物肿瘤和仅极少数人的肿瘤细胞具有低氧抗辐射性 (Dische, 1991 ; Gatenby 等人, 1988 ; Nordmark 等人, 1996)。在大多数情况下, 通过组织学发现和动物肿瘤研究, 推断人肿瘤细胞有缺氧现象发生。低氧的体内证明需要使用氧电极的组织测量, 而这些技术的侵入力限制了它们的临床应用。

[0337] 醚醇硝唑是一个肿瘤低氧靶向配体的例子, 是低氧细胞敏化剂, 使用不同的放射性同位素 { 例如, ^{18}F 、 ^{123}I 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ } 标记 MISO 可用于通过 PET 或平面闪烁照像法来区别低氧但有代谢活性的肿瘤和富氧的活性肿瘤。 ^{18}F 氟代醚醇硝唑 (FMISO) 已经被用于通过 PET 来评价肿瘤缺氧。近来的研究表明, 由于其能够通过 ^{18}F FMISO 来监测细胞氧含量, PET 法具有高的预测肿瘤对辐射的响应的潜力 (Koh 等人, 1992 ; Valk 等人, 1992 ; Martin 等人, 1989 ; Rasey 等人, 1989 ; Rasey 等人, 1990 ; Yang 等人, 1995)。PET 不通过校准即可给出更高的分辨能力, 但是, 在临床环境下使用 PET 同位素的成本是难以承受的。

[0338] 14. 反义分子

[0339] 反义分子与核苷酸的互补链相互作用, 改变基因的表达。

[0340] DNA 双链内的一些区域编码基因, 其一般指示蛋白质内氨基酸的序列和调节序列、剪接位点、非编码内含子和其他的复杂的细节。对于使用该信息的细胞而言, DNA 的 1 个链用作合成 RNA 的互补链的模版。模版 DNA 链称作反义链, 称该 RNA 是有义的 (反义的补体)。由于该 DNA 是双链的, 与反义链互补的链也称作有义的, 具有与 mRNA 相同的碱基序列 (通过用 RNA 中的 U 碱基取代 DNA 中的 T 碱基)。例如 :

[0341] DNA 链 1 : 有义链

[0342] DNA 链 2 : 反义链 (复制到) $\rightarrow$ RNA 链 (有义的)。

[0343] 已经发展出了很多形式的反义分子, 广义地可以分为酶 - 依赖性反义分子或立体阻断型反义分子。酶 - 依赖性反义分子包括依赖于 RNaseH 降解靶向 mRNA 的活性的形式,

包括单链 DNA、RNA 和磷硫酰反义分子。双链 RNA 通过 RNAi/siRNA 途径用作酶-依赖性反义分子,涉及通过有义-反义链对的靶向 mRNA 识别,然后通过该 RNA-诱导的沉默复合体(RISC)降解靶向的 mRNA。立体阻断型反义分子(RNase-H 独立型反义分子)通过与 mRNA 的靶序列和进入其他过程的途径来干扰基因表达或其他 mRNA-依赖性细胞过程。立体阻断型反义分子包括 2'-O 烷基(通常在与 RNase-H 独立型反义分子的嵌合体中)、肽核酸(PNA)、锁定的核酸(LNA)和吗啉代反义分子。细胞可以产生天然的反义 RNA 分子,其与 mRNA 分子补体相互作用,并抑制它们的表达。

[0344] 反义核酸分子已经在实验中用于结合 mRNA,并防止特定基因的表达。反义治疗也在发展;FDA 已经批准了硫代磷酸寡核苷酸、福米韦生(Fomitivir),用于人的治疗用途。

[0345] 15. 成像部分

[0346] 在本发明的组合物的某些实施方案中,该靶向配体是成像部分。如本文所定义,“成像部分”是可以施用于个体,与组织接触或用于细胞的作为药剂或化合物的分子的一部分,所述药剂或化合物通过使用成像模式,用于促进个体、组织或细胞的特定性质或方面的成像。下文会更详细地讨论成像模式。本领域普通技术人员已知的任何成像剂都作为本发明的成像部分而受到关注。因此,例如,在本发明的组合物的某些实施方案中,该组合物可以用于多模式的成像技术。在说明书的下文中将会更详细地讨论双模式的成像和多模式的成像。

[0347] 在某些实施方案中,该成像部分是造影剂。例子包括 CT 造影剂、MRI 造影剂、光学造影剂、超声法造影剂或在本领域普通技术人员已知的任何其他形式的成像模式中使用的任何其他造影剂。例子包括泛影酸盐(CT 造影剂)、钆螯合物(MRI 造影剂)和荧光素钠(光学造影剂)。造影剂的其他例子将在说明书的下文中更详细地讨论。本领域普通技术人员了解可以在本发明的螯合剂中用作成像部分的类型范围广泛的成像剂。

[0348] E. 合成方法

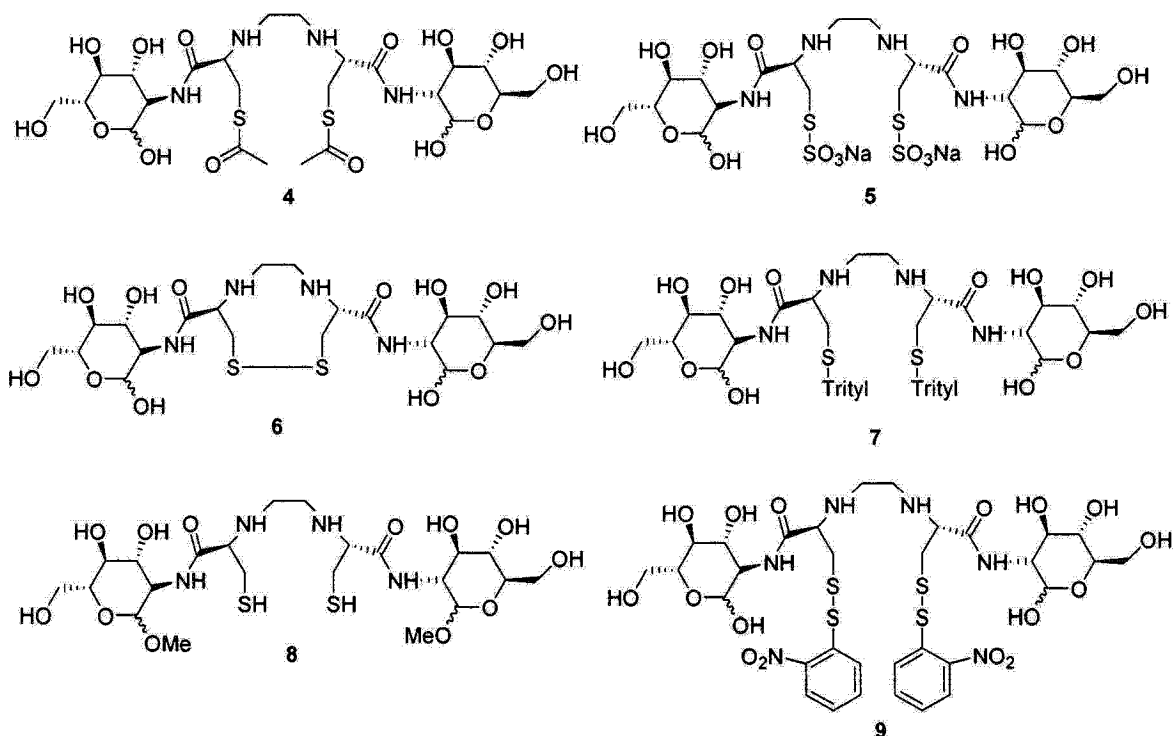
[0349] 1. 用于本发明组合物的反应试剂的来源

[0350] 用来制备本发明组合物的反应试剂可以从任何来源获得。本领域的普通技术人员知晓其广泛来源。例如,试剂可以从商业来源例如 Sigma-Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI)、从化学合成或从天然来源获得。例如,放射性核素的一个销售商是 Cambridge Isotope Laboratories (Andover, MA)。如本文所述,反应试剂可以通过使用本领域普通技术人员已知的任何技术被分离和精制。可以用例如离子交换树脂或通过加入反式螯合剂(例如,葡庚糖酸化物、葡糖酸化物、葡萄糖二酸化物或乙酰丙酮酸化物)来除去游离的未结合的金属离子。

[0351] 2. 使用中间体产物作为活性药物成分(API)

[0352] 二硫化物的形成和在本发明的某些化合物的葡糖胺部分中异构中心的亲核攻击可能是有疑问的。例如,在 EC-葡糖胺(EC-G)的硫醇基和/或氨基上可以发生这些不想有的反应:这些是主要的副反应,导致 EC-G 的不稳定性。此外,用 Na/NH₃ 的脱保护步骤以得到 EC-G 的主要产物时的典型的较低收率只能得到较低的纯度(参见附图 1 和 13)。因此,期望的是,使用本发明的合成的中间体作为活性药物成分(API)。例如,在一些制备中是中间体产物的 EC-G 的类似物例如如下所示的那些,可以用作 API。在某些实施方案中,这些类似物可以在规模扩大的方法中获得高纯度。

[0353]



[0354] 3. 精制操作和纯度的确定

[0355] 如上所述,本领域普通技术人员了解精制本发明的化合物的方法。本文使用的“精制”是指与精制前物质的纯度相比,纯度有任意可测定的提高。本发明的各化合物的精制一般都是可能的,包括精制中间体以及精制最终产物。精制步骤不总是包括在如下所述的一般方法中,但是本领域普通技术人员将会理解,那些化合物一般可以在任意步骤精制。精制方法的例子包括凝胶过滤、分子筛析色谱法(也称凝胶过滤色谱、凝胶渗透色谱或分子筛析)、透析、蒸馏、重结晶、生化、衍生化、电泳、硅胶柱色谱法和高效液相色谱法(HPLC),包括正相 HPLC 和反相 HPLC。在某些实施方案中,分子筛析色谱法和/或透析作为本发明的化合物的精制形式而特别地排除。经硅胶柱色谱法或 HPLC 精制的化合物,例如,提供了以非常高的纯度获得所需的化合物的益处,通常其纯度高于经其他方法精制的化合物。也可以确定本发明的化合物的放射化学纯度。确定放射化学纯度的方法是本领域公知的,包括色谱法与放射活性检测法(例如,放射自显影分析)。下面提供了经有机法和湿法制备和经各种方法精制的化合物的纯度比较的例子。

[0356] 确定化合物的纯度的方法是本领域技术人员公知的,在非限制性例子中包括,放射自显影术、质谱分析、熔点测定、紫外线分析、比色分析、(HPLC)、薄层色谱法和核磁共振(NMR)分析(包括,但不限于,¹H 和 ¹³C NMR)。在一些实施方案中,比色法可以用于滴定螯合剂或螯合剂-靶向配体共轭物的纯度。例如,可以用硫醇基-苄基加合物的产生(也就是说,苄基保护的硫醇基官能团)或使用碘的氧化反应的特性来确定螯合剂或螯合剂-靶向配体共轭物的纯度。在一个实施方案中,未知化合物的纯度,可以通过将其与已知浓度的化合物比较来确定;该比较可以是描述未知化合物的纯度的测定值的比例的形式。在不同仪器(例如,分光光度计、HPLCs、NMRs)上使用的软件以及本领域技术人员已知的其他方法可以在进行这些确定时帮助本领域技术人员。

[0357] 在某些实施方案中,可以使用下列限制性的参数来确定本发明的化合物的纯度:

[0358] 柱:Primesep100,4.6 x 150mm,5 μ m,环境温度

[0359] 流动相(A):含0.025% TFA的H₂O

[0360] 流动相(B):含0.025% TFA的乙腈

[0361] Isocratic run:A/B(50/50),1.0ml/分钟

[0362] 检测:ELSD,SEDEX75,50C,4.5bar

[0363] 在本发明的一些实施方案中,精制化合物不会除去所有的杂质。在一些实施方案中,可以鉴定这些杂质。

[0364] 4. 获得螯合剂

[0365] 制备和获得螯合剂的方法是本领域技术人员公知的。例如,螯合剂可以由商业来源、化学合成或天然来源获得。

[0366] 在一个实施方案中,螯合剂可以包含亚乙双半胱氨酸(EC)。在U.S. 专利号6,692,724的专利中描述了亚乙双半胱氨酸(EC)的制备。简言之,可以根据前述方法(Ratner和Clarke,1937;Blondeau等人,1967;分别通过参考引入本文)以两步合成法制备EC。合成前体,L-噻唑烷-4-羧酸,然后制备EC。通常重要的是在该组合物中包含抗氧化剂,以防止亚乙双半胱氨酸氧化。与本发明联合使用的优选抗氧化剂是维生素C(抗坏血酸)。但是,关注的是,也可以使用其他抗氧化剂,例如生育酚、吡哆醛、硫胺或芦丁。

[0367] 螯合剂也可以包含通过间隔剂连接的氨基酸。如上所述,这些间隔剂可以包含烷基间隔剂例如亚乙基。

[0368] 酰胺键也可以将一个或多个氨基酸连接在一起形成螯合剂。制备这些螯合剂的合成方法的例子包括固相合成和液相合成。这些方法例如在Bodansky,1993和Grant,1992中进行了描述。

[0369] 5. 螯合剂-靶向配体共轭物的有机合成

[0370] 在一个优选的实施方案中,本发明还提供一种有机合成螯合剂-靶向配体共轭物的方法。如上所述该方法包括获得、例如、螯合剂例如亚乙双半胱氨酸(EC),并在有机介质中将EC和硫醇基保护基混合,以保护两个游离的硫醇基,产生S-S'-二保护的-EC,然后在有机/水性介质中将其与氨基保护基混合,以保护两个游离的胺,产生S-S'-二保护的-N,N'-二保护的-EC。硫醇基比氨基的反应性更大;因此,典型地首先保护硫醇基。如上所述,本领域技术人员根据螯合剂上存在的官能团的类型,了解引入保护基的适当顺序。然后以本文所述的任意共轭方式,将受保护的EC共轭到本文所述的任意类型的靶向配体上,然后除去硫醇基和氨基保护基,从而产生螯合剂-靶向配体共轭物。

[0371] 在某些实施方案中,螯合剂和靶向配体的共轭发生在一个步骤中。在特别的实施方案中,共轭包含螯合剂与靶向配体的共价结合,其中该共价结合发生在一个步骤中。如上所述,优选是一步法,因为它们减少了时间、反应试剂、废料和产物的损失。

[0372] 接着将通过该方法合成的螯合剂-靶向配体共轭物螯合到本文所述的任意类型的金属离子上。这些螯合方法是本领域普通技术人员公知的并且如本文所述。在例如U.S. 专利6,692,724中描述了金属离子与螯合剂-靶向配体共轭物螯合的方法的例子。本文所述的其中金属离子与螯合剂螯合的方法可以用作如何将金属离子螯合到螯合剂-靶向配体共轭物上的例子。

[0373] 用有机合成,经本发明的方法合成螯合剂-靶向配体共轭物的益处包括,例如,获得相对于经水性合成获得的共轭物纯度更高的共轭物,小分子(例如,1000g/mol 或更小)化合物的合成和精制更为有效。这些益处使得该共轭物可以用于成像、诊断和/或治疗实验和/或临床试验。

[0374] 6. 与金属离子螯合的螯合剂-靶向配体共轭物的有机合成

[0375] 在另一个优选的实施方案中,本发明还提供用于成像、诊断或治疗用途的与金属离子螯合的螯合剂-靶向配体共轭物的有机合成的方法。该方法包括,例如,首先获得螯合剂,例如 EC。然后在有机介质中将 EC 与金属离子混合,所述金属离子可以是放射性核素或如本文所述的其他任何金属离子,以经 N_2S_2 螯合物螯合到 EC 上。参见,例如,附图 2。螯合的其他方法如本文所述(例如, O、N 和 S 的任意组合的螯合物)并且可以通过本文所述的任何方法发生螯合。在非限制性的例子中,可以将金属例如镓、铟、铟、镱、铜、钪、铂、钆、镧、铈、铈、钙和砷与螯合剂例如 EC 螯合。然后在有机介质存在下,将与金属离子螯合的 EC(“螯合的 EC”)与任选被一个或多个保护基保护的靶向配体混合,以产生与金属离子螯合的螯合剂-靶向配体共轭物。共轭模式可以是经本文所述的任意模式,可以在一步或一步以上的步骤中进行。

[0376] 用有机合成,经本发明的方法合成金属离子-标记的螯合剂-靶向配体共轭物的益处包括,例如,获得相对于经水性合成获得的共轭物纯度更高的共轭物,小分子(例如,1000g/mol 或更小)化合物的合成和精制更为有效。这些益处使得该共轭物可以用于成像、诊断和/或治疗实验和/或临床试验。

[0377] 7. 螯合剂-靶向配体共轭物的水性合成

[0378] 本发明还提供一种在水性介质中合成螯合剂-靶向配体共轭物的方法。一般地,制备螯合剂-靶向配体共轭物,是作为一种与在有机介质中合成的这些或类似的产物的相对纯度进行比较的手段。该方法包括,例如首先获得螯合剂,例如 EC。然后将 EC 溶于碱性水性溶液,并加入本文所述的任意类型的偶合剂。然后将靶向配体加入到该溶液中,以产生螯合剂-靶向配体共轭物。

[0379] 8. 与金属离子螯合的螯合剂-靶向配体共轭物水性合成

[0380] 本发明还提供一种在水性介质中合成金属离子螯合到螯合剂-靶向配体共轭物的合成方法。如上述水性合成,制备与金属离子螯合的螯合剂-靶向载体共轭物是作为一种与在有机介质中合成的这些或类似的产物的相对纯度进行比较的手段。在一个实施方案中,该方法以如上所述获得与金属离子螯合的螯合剂开始(“金属离子螯合到螯合剂-靶向配体共轭物的有机合成”)。与金属离子螯合的螯合剂可以是,例如如上所述的螯合的 EC。如本文所述螯合可以用任何方法发生。如本文所述螯合的 EC 可以溶于碱性水溶液和偶合剂,并与本文所述的任意类型的靶向配体一起加入,以产生与金属离子螯合的螯合剂-靶向配体共轭物。

[0381] 9. 螯合剂与 A 靶向配体的共轭

[0382] 本发明关注靶向载体与螯合剂(任选螯合到金属离子)共轭的方法。该靶向配体可以是本文所述的任意类型。本领域普通技术人员了解靶向配体与各种官能团共轭的方法。最常用的是,在螯合剂和该靶向配体之间,一个作为亲核试剂,并且另一个作为亲电子试剂,以通过共价键进行共轭。共价键的非限制性的例子包括酰胺键、酯键、硫酯键和

碳-碳键。在优选的实施方案中,通过酰胺或酯键进行共轭。在一些实施方案中,在螯合剂的一个或多个选自羧酸、胺和硫醇基的官能团上进行共轭。当作为亲电子试剂作用时,螯合剂和靶向配体可以包含在共轭期间作为离去基团的官能团例如卤素和磺酰基。靶向配体也可以包含亲核基团,例如 $-NH_2$, 其可以参与与亲电子螯合剂的共轭。

[0383] 本文使用的偶合剂是用于促进螯合剂与靶向配体偶合的反应试剂。这些试剂本领域普通技术人员公知的并且可以在本发明的一些实施方案的方法中使用。偶合剂的例子包括但不限于,磺基-N-羟基琥珀酰亚胺(磺基-NHS)、二甲基氨基吡啶(DMAP)、二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDAC)和二环己基碳二亚胺(DCC)。其他碳二亚胺类也可以认为是偶合剂。在例如, Bodansky, 1993 和 Grant, 1992 中讨论了偶合剂。这些偶合剂可以单独使用,或者互相组合或与其他促进共轭的试剂组合使用。当用偶合剂共轭靶向配体时,典型地形成了脲。可以通过过滤除去脲副产物。然后通过例如,硅胶柱色谱法或 HPLC 精制共轭产物。

[0384] 一般地,用于本发明的共轭的配体具有能与螯合剂、例如 EC 的一个或多个官能团共轭的官能团。例如,靶向配体可以具有与螯合剂的游离胺反应形成共轭物的卤化位置。如果没有可用的官能团或如果没有可用的最佳官能团,期望的配体仍然可以与螯合剂例如 EC 通过加入连接子例如乙二胺、氨基丙醇、二乙三胺、门冬氨酸、聚门冬氨酸、谷氨酸、聚谷氨酸、半胱氨酸、甘氨酸或赖氨酸共轭。例如, U. S. 6, 737, 247 披露了可以与本发明使用的几种连接子,将其通过参考以整体引入本文,而不排除该专利。U. S. 5, 605, 672 披露了几种可以在本发明中用作连接子的“优选骨架”,将其通过参考以整体引入本文。在某些实施方案中,螯合剂可以共轭到连接子上并且连接子共轭到靶向配体上。在其他实施方案中可以使用一个以上的连接子;例如,螯合剂可以共轭到连接子上并且连接子共轭到第二连接子上,其中该第二连接子共轭到靶向配体上。在某些实施方案中,可以使用共轭在一起的两个、三个、四个或更多个连接子来与螯合剂和靶向配体共轭。但是,一般优选仅使用一个连接子来与螯合剂和靶向配体共轭。

[0385] 一些螯合剂,例如 EC 是水溶性的。在一些实施方案中,本发明的与金属离子螯合的螯合剂-靶向配体共轭物是水溶性的。很多在本发明的共轭中使用的靶向配体是水溶性的,或者当共轭到螯合剂上时会形成水溶性的化合物。但是,如果靶向配体不是水溶性的,那么可以使用增强该配体溶解性的连接子。连接子可以连接到例如,脂肪或芳香醇、胺、肽或羧酸上。连接子可以是,例如,聚氨基酸(肽)或氨基酸例如谷氨酸、门冬氨酸或赖氨酸。表 2 列出了特定药物官能团的优选连接子。

[0386] 用有机合成,经本发明的方法合成任选与一个或多个化合价的金属离子螯合的螯合剂-靶向配体共轭物的益处包括,例如,获得相对于经水性合成获得的共轭物纯度更高的共轭物,小分子(例如,1000g/mol 或更小)化合物的合成和精制更为有效。这些益处使得该共轭物可以用于成像、诊断和/或治疗实验和/或临床试验。

[0387] 表 2

[0388] 连接子

[0389]

药物官能团	连接子	例子
脂肪或酚-OH	EC-聚(谷氨酸) (MW 750-15,000) 或 EC 聚(门冬氨酸) (MW2000-15, 000) 或 溴乙基乙酸酯或 EC-谷氨酸 或 EC-门冬氨酸	雌二醇、托泊替康、紫杉醇、雷洛昔芬、依托泊苷
脂肪或芳香-NH ₂ 或 肽	EC-聚(谷氨酸) (MW 750-15, 000) 或 EC-聚(门冬氨酸) (MW2000-15, 000) 或 EC-谷氨酸(单-或二酯) 或 EC-门冬氨酸	多柔比星、丝裂霉素 C、内皮抑素、膜联蛋白 V、LHRH、奥曲肽、VIP
羧酸或肽	乙二胺、赖氨酸	甲氧蝶呤、叶酸

[0390] 10. 金属离子的螯合

[0391] 本发明还关注一个或多个金属离子与螯合剂或螯合剂-靶向配体共轭物的螯合（也称作配位）的方法。这些螯合步骤可以在有机介质中进行。在其他实施方案中，螯合在水性介质中进行。在某些实施方案中，螯合剂和靶向配体可以分别促进金属离子的螯合。在优选的实施方案中，金属离子仅与螯合剂螯合。螯合的金属离子可以是经例如、离子键、共价键或配位共价键（也称作配价键）结合的。这些配位的方法是本领域普通技术人员公知的。在一个实施方案中，可以通过将金属离子混合到包含螯合剂的溶液中进行配位。在另一个实施方案中，可以通过将金属离子混合到包含螯合剂-靶向配体共轭物的溶液中进行配位。在一个实施方案中，通过螯合剂、例如亚乙双半胱氨酸 (EC) 形成的 N₂S₂ 螯合物来与螯合剂在有或没有靶向配体的情况下螯合。在与金属离子螯合之前或之后，通过一个或多个保护基分别保护螯合剂和靶向配体。

[0392] 可以在用于螯合的螯合剂或靶向配体的任意原子或官能团上进行螯合。例如，可以在一个或多个 N、S、O 或 P 原子上进行螯合。螯合基的非限制性的例子包括 NS₂、N₂S、S₄、N₂S₂、N₃S 和 NS₃ 和 O₄。在优选的实施方案中，金属离子螯合三个或四个原子。在一些实施方案中，螯合发生在一个或多个硫醇基、胺或羧酸官能团中。在特别的实施方案中，可以螯合到谷氨酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐的类似物或天冬氨酸盐的类似物的羧基部分。这些实施方案可以包括与聚（谷氨酸）或聚（天冬氨酸）螯合剂螯合的多个金属离子。在一些实施方案中，金属离子与靶向配体例如组织特异性配体的羧基螯合。在优选的实施方案中，螯合是在一个或多个硫醇基和螯合剂的一个或多个胺基之间。

[0393] 在一些非限制性的例子中，金属离子可以是锝、铟、镱、镱、铜、钽、铂、钆、镱、钆、钴、钙、锶或其任意同位素。本文所述的任意金属离子可以与本发明的化合物螯合。

[0394] 11. 还原剂

[0395] 出于本发明的目的，当金属离子是锝时，优选 Tc 是 +4 氧化态。用于该目的的优选还原剂是氯化亚锡 (SnCl₂) 形式的亚锡离子，以将 Tc 还原成 +4 氧化态。但是，也关注的是，其他还原剂，例如连二硫酸根离子或亚铁离子可以与本发明结合使用。同时关注的是，还原剂可以是固相还原剂。还原剂的量是重要的，因为必须避免形成胶体。优选的是，例如，每约 100 至约 300mCi 的 Tc 过锝酸盐 (Tc pertechnetate) 使用约 10 至约 100 μg SnCl₂。最

优选的量是每约 200mCi 的 Tc 过锡酸盐和约 2mL 盐水为约 0.1mg SnCl_2 。这典型地产生了用于 5 名患者的足量 Tc-EC- 靶向配体共轭物。

[0396] F. 成像模式的例子

[0397] 1. γ 摄影成像

[0398] 不同的用于成像的核医学技术是本领域普通技术人员已知的。这些技术中的任何一个都可用于本发明的成像方法部分来测定来自报道分子的信号。例如,认为 γ 摄影成像是可以用于测定来自报道分子信号的成像方法。本领域普通技术人员了解应用 γ 摄影成像的技术(参见 Kundra 等人,2002,特别通过参考引入本文)。在一个实施方案中,测定信号可以包括使用 111-In- 奥曲肽-SSRT2A 报道分子系统的 γ 摄影成像。

[0399] 2. PET 和 SPECT

[0400] 放射性核素成像模式(正电子发射断层显影(PET);单光子发射计算机化断层显像法(SPECT))是诊断横断层面的成像技术,其可以反映放射性核素标记的放射性示踪剂的位置和浓度。虽然 CT 和 MRI 提供了关于肿瘤位置和范围的重要的解剖学信息,但这些成像模式不能够充分地区别水肿的侵害性损伤、辐射坏死、分级或神经胶质瘤病。PET 和 SPECT 可以用于通过测定代谢活性来定位和表征肿瘤。

[0401] PET 和 SPECT 提供了涉及细胞水平的信息的信息,例如细胞活力。在 PET 中,患者摄取或注射发射正电子的轻度放射性的物质,该物质可以作为在体内移动的底物而被监测。在一个常用的用途中,例如,给予患者带有正电子辐射体的葡萄糖,然后,当他们执行不同的任务时监测其脑部。因为脑部在工作时会使用葡萄糖,PET 图像就会显示在哪里脑部活动最活跃。

[0402] 与 PET 相近的是单光子发射计算机断层化显影或 SPECT。两者的主要区别在于 SPECT 不使用正电子放射体质,而使用发射低能量光子的放射性的示踪剂。SPECT 对诊断冠状动脉疾病是有价值的,并且每年在美国已经有 250 万的 SPECT 心脏研究。

[0403] 用于成像的 PET 放射性药物通常用正电子放射体如 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{82}Rb 、 ^{62}Cu 和 ^{68}Ga 标记。SPECT 放射性药物通常用正电子放射体如 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{201}Tl 和 ^{67}Ga 标记。关于脑成像,PET 和 SPECT 放射性药物根据血脑屏障渗透性(BBB)、脑灌注和代谢受体结合以及抗原-抗体结合来分类(Saha 等人,1994)。血脑屏障 SPECT 试剂,例如 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4\text{-DTPA}$ 、 ^{201}Tl 和 ^{67}Ga 柠檬酸盐为正常脑细胞所排斥,但是因为改变了 BBB 而可进入肿瘤细胞。SPECT 灌注试剂如 ^{123}I IMP、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ HMPAO、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ECD 是亲脂试剂,因此扩散到正常的脑部。重要的受体结合 SPECT 放射性药物包括 ^{123}I QNE、 ^{123}I IBZM 和 ^{123}I 碘西尼。这些示踪剂结合到特定的受体上,在评价受体相关的疾病上有重要作用。

[0404] 3. 计算机断层显像法(CT)

[0405] 计算机断层显像法(CT)可作为本发明内容中的一种成像模式。通过从不同的角度获取一系列,有时多于一千的 x 射线,之后使用计算机将它们组合,CT 使得构建身体的任何部分的三维图像成为可能。编程计算机来显示任何深度和任何角度的二维断面。

[0406] 在 CT 中,当最初的 CT 扫描不能诊断时,静脉注射辐射透不过的造影剂可以帮助识别和描绘软组织团块。类似地,造影剂有助于评价软组织或骨损伤的血管供应。例如,使用造影剂有助于描绘肿瘤和邻近血管结构的关系。

[0407] CT 造影剂包括,例如,碘化造影剂。这些试剂的例子包括碘酞酸盐、碘海醇、泛影酸

盐、碘帕醇、乙碘油和碘番酸盐。也已报道使用钆试剂作为 CT 造影剂（参见，例如，Henson 等，2004）。例如，已将马根维显试剂用作 CT 造影剂（Strunk 和 Schi ld, 2004 中讨论）。

[0408] 4. 磁共振成像 (MRI)

[0409] 磁共振成像 (MRI) 是比 CT 更新的成像模式，其使用高强度的磁体和放射频率信号来产生图像。在生物组织中最丰富的分子种类是水。水质子核的量子力学上的“自旋”最终产生了成像试验中的信号。在 MRI 中，将要成像的样品放置在强静态磁场（1 至 12 特斯拉）中，使用放射频率 (RF) 辐射脉冲激发自旋而在样品中产生净磁化强度。然后在自旋上施加不同的磁场梯度和其它的 RF 脉冲来编码立体信息到记录的信号中。通过收集并分析这些信号，可以计算出三维的图像，与 CT 图像相似，通常以二维断面显示。

[0410] 在 MR 成像中使用的造影剂与在其它成像技术中使用的那些试剂不同。它们的目的是帮助区分有相同信号特征的组织成分并缩短松弛时间（其将会在 T₁-加权的自旋回波 MR 成像上产生更强信号而在 T₂-加权的成像产生较不强的信号）。MRI 造影剂的例子包括钆螯合物、锰螯合物、铬螯合物和铁粒子。

[0411] CT 和 MRI 都提供有助于区分组织范围和血管结构的解剖学信息。与 CT 相比，MRI 的缺点包括患者耐受性较低，与起搏器和植入的某些其它金属装置以及与多种原因有关的人造制品相冲突，更不用说其为移动的（Alberico 等，2004）。相反，CT 快速、耐受性良好且容易获得，但是与 MRI 相比分辨率较低，并且需要碘化的造影剂和离子化辐射（Alberico 等，2004）。CT 和 MRI 共同的缺点在于两个成像模式都不能提供细胞水平的功能信息。例如，两种模式都不能提供关于细胞活力的信息。

[0412] 5. 光学成像

[0413] 光学成像是另一种成像模式，其已经在医学的特定领域广为接受。例子包括细胞成分的光学标记和血管造影术例如荧光素血管造影术和吲哚青绿血管造影术。光学成像试剂的例子包括荧光素、荧光素衍生物、吲哚青绿、奥列刚绿、奥列刚绿衍生物、若丹明绿、若丹明绿衍生物、曙红、赤藓红、德克萨斯红、德克萨斯红衍生物、孔雀绿，纳米金硫代琥珀酰亚胺酯、瀑布蓝、香豆素衍生物、萘、吡啶噁唑衍生物、瀑布黄染料、dapoxyl 染料。

[0414] 6. 超声法

[0415] 另一种获得广泛接受的生物医学成像模式是超声法。超声成像用于非侵袭性地提供机体软组织结构 and 血流信息的实时断面甚至三维的图像。高频的声波和计算机可以产生血管、组织和器官的图像。

[0416] 血流的超声成像可受一些因素例如血管的大小和深度限制。相对近来的发展，超声造影剂包括全氟代物和全氟代类似物，它们被设计通过帮助增强灰阶图像和多普勒信号来克服这些限制。

[0417] 7. 二元成像过程

[0418] 本发明的某些实施方案涉及使用包括测定来自成像部分 - 螯合剂 - 金属离子复合物的第一信号和第二信号的双成像模式使个体中的位点成像的方法。第一信号来自金属离子，第二信号来自成像部分。如上所述，本领域普通技术人员已知的任何成像模式都可以用在本成像的方法的这些实施方案中。

[0419] 成像模式可在施用包含诊断有效量的本发明的组合物的组合物过程中或其后任何时间实施。例如，成像研究可以在施用本发明的二元成像组合物时实施或在此后任何时

间实施。在一些实施方案中,第一成像模式在施用二元成像剂的同时实施或在给药二元成像试剂后约 1 秒、1 小时、1 天或任意长时间实施或在任何所述时间之间实施。

[0420] 第二成像模式可以在第一成像模式的同时实施或是在第一成像模式后的任意时间实施。例如,第二成像模式可以在第一成像模式完成后约 1 秒、约 1 小时、约 1 天或任意长时间实施或在任何所述时间之间实施。在本发明的某些实施方案中,第一和第二成像模式同时实施,以便它们在施用试剂后同时开始。本领域普通技术人员了解本发明所关注的不同成像模式的实施。

[0421] 该二元成像方法的一些实施方案中,使用相同的成像设备实施第一成像模式和第二成像模式。在其它实施方案中,使用不同的成像设备来实施第二成像模式。本领域普通技术人员了解可用于实施第一成像模式和第二成像模式的成像设备,并且技术人员将会了解这些成像设备的使用以产生图像。

[0422] G. 放射标记试剂

[0423] 如上所述,本发明组合物的某些实施方案包括螯合在螯合剂上的金属离子,在一些实施方案中,该金属离子是放射性核素。本发明提供的标记的试剂、化合物和组合物具有适当量的放射性。例如,在形成 ^{99m}Tc 放射性复合物中,通常优选在含有放射性浓度大约 0.01 毫居里 (mCi) 至大约 300mCi/mL 的溶液中形成放射性复合物。

[0424] 本发明提供的放射标记的成像剂可用于在使哺乳动物体内的位点显像。根据本发明,该成像剂通过本领域普通技术人员已知的任何方法施用。例如,可通过一个单位的注射剂量施用。本领域技术人员已知的任何普通载体,例如无菌生理盐水溶液或血浆可以在放射标记后制备用于注射的本发明的化合物中使用。通常,施用的单位剂量具有放射性大约 0.01mCi 至大约 300mCi,优选 10mCi 至大约 200mCi。单位剂量的用于注射的该溶液为大约 0.01mL 至大约 10mL。

[0425] 诊断有效量的本发明的组合物经静脉施用后,可以进行成像。可以使个体例如器官或肿瘤中的位点成像,如果需要,在放射性标记的试剂施用于患者之后数小时或更长时间内发生。在大多数情况下,足够量的施用剂量会在大约 0.1 小时内聚集在要成像的区域中。如上所述,可以通过本领域普通技术人员已知的任何方法进行成像。例子包括 PET、SPECT 和 γ 射线闪烁照相法。在 γ 射线闪烁照相法中,放射性标记物是发射 γ 射线的放射性核素,放射性示踪剂是使用 γ 射线检测照相定位。成像的位点是可检测的,原因是选择位于病理位点上的放射性示踪剂(称为阳性对照)或可替代地,特别地选择并不位于这样的病理位点上的示踪剂(称为阴性对照)。

[0426] H. 试剂盒

[0427] 本发明的某些实施方案主要与用于制备成像剂或诊断剂的试剂盒有关。例如,在一些实施方案中,该试剂盒包括一个或多个包含预定量的螯合剂-靶向配体共轭物的密封容器。在一些实施方案中,该试剂盒还包括包含金属离子的密封容器。例如,金属离子可以是放射性核素或冷金属离子。

[0428] 本发明的试剂盒可以包括密封的小瓶,该小瓶中含有预定量的本发明的螯合剂和足够量的还原剂以用金属离子标记化合物。在本发明的一些实施方案中,该试剂盒包括为放射性核素的金属离子。在其他实施方案中,该放射性核素是 ^{99m}Tc 。在本发明的其他实施方案中,螯合剂与靶向配体共轭,其中靶向配体可以是在本申请中其他处讨论的那些任意

的靶向配体。

[0429] 该试剂盒也可以包括常见的药物辅料例如, 调节渗透压的药学可接受盐、缓冲剂、防腐剂等等。

[0430] 在某些实施方案中, 包括在组合物中的抗氧化剂用于防止螯合剂部分被氧化。在某些实施方案中, 该抗氧化剂是维生素 C (抗坏血酸)。然而, 关注的是, 也可以使用本领域普通技术人员已知的任何其它的抗氧化剂, 例如生育酚、吡哆醛、硫胺素或芦丁。该试剂盒的组分可以是液体、冷冻的或干燥的形式。在一个优选的实施方案中, 试剂盒组份以冻干的形式提供。

[0431] 冷冻 (即, 包含非放射性的) 的即用型试剂盒可当作商业化的产品。该冷冻即用型试剂盒通过向含有 API 和增量剂 (未试验的试剂) 的瓶中添加过钨酸盐能够用于放射诊断的目的。该技术是本领域技术人员所知的 "振荡和注射 (shake and shoot)" 法。放射性药物的制备时间将少于 15 分钟。同样的试剂盒也可以包括不同的金属螯合的螯合剂或螯合剂 - 靶向配体共轭物以用于不同的成像应用。例如, 铜 -61 (3.3 小时半衰期) 用于 PET; 钆用于 MRI。冷冻试剂盒本身可以用作前体药物来治疗疾病。例如, 试剂盒可被应用在组织特异性靶向成像和治疗中。

[0432] I. 过度增殖性疾病

[0433] 本发明的某方面涉及组合物, 其中治疗部分共轭到本发明的螯合剂上。当金属离子螯合到螯合剂上或者螯合到螯合剂及其共轭的靶向配体两者时, 在某些实施方案中, 本发明的组合物可用于二元成像和治疗。在某些具体实施方案中, 该治疗部分是已知或期望在治疗或预防个体的过度增殖性疾病中有益的试剂部分。该个体可以是动物, 例如哺乳动物。在某些具体实施方案中, 该个体是人。

[0434] 在本发明的其他实施方案中, 金属离子是治疗性金属离子 (例如, Re-188、Re-187、Re-186、Ho-166、Y-90、Sr-89 和 Sm-153), 螯合剂 - 金属离子螯合物是可用于治疗或预防过度增殖性疾病的治疗剂 (而不是成像剂)。

[0435] 过度增殖性疾病在本文中定义为任何与细胞异常生长或细胞异常更新有关的疾病。例如, 该过度增殖性疾病可以是癌症。本文使用的术语 "癌症" 定义为组织中细胞不受控制地和进行性生长。技术人员知道其他存在的同义术语, 例如瘤、恶性肿瘤或肿瘤。关注的是通过本发明的方法可以治疗任意类型的癌症。例如, 癌症可以是乳腺癌、肺癌、卵巢癌、脑癌、肝癌、子宫颈癌、结肠癌、肾癌、皮肤癌、头和颈癌、骨癌、食管癌、膀胱癌、子宫癌、胃癌、胰腺癌、睾丸癌、淋巴瘤或白血病。在本发明的其他实施方案中, 癌症是转移性癌症。

[0436] J. 二元化疗和放疗 ("放化疗")

[0437] 在本发明的某些实施方案中, 本发明的组合物适于二元化疗和放疗 ("放化疗")。例如, 本文所述的螯合剂可以螯合到为治疗性金属离子的金属离子上, 以及为治疗部分的靶向配体 (例如抗癌部分) 上。作为另一个例子, 治疗性金属离子可以螯合到螯合剂及其靶向配体共轭物两者上。

[0438] 例如, 该金属离子可以是 β -放射体。本文定义的 β -放射体是发射任何范围 β 能量的任何试剂。 β -放射体的例子包括 Re-188、Re-187、Re-186、Ho-166、Y-90 和 Sn-153。本领域普通技术人员了解用于治疗过增生性疾病、例如癌的这些试剂。

[0439] 本领域普通技术人员了解可应用于施用本发明的化合物给药的化疗方案和放疗

方案的设计。如下所述,这些试剂可用于与其它旨在治疗过度增殖性疾病,例如癌症的治疗模式组合。另外,本领域普通技术人员了解选择施用于个体的适当剂量。该方案可以包括单剂量或多剂量。使用本领域普通技术人员熟知的方案对患者进行毒性和对治疗应答的反应的监测。

[0440] K. 药物制剂

[0441] 本发明的药物组合物包括治疗或诊断有效量的本发明的组合物。短语“药学或药理学可接受的”或“治疗有效的”或“诊断有效的”是指如果适当,当施用于动物例如人时不产生有害的、过敏的或其它不良反应的分子实体和组合物。根据本发明的公开,如通过参考引入本文的 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990 所列举的,制备治疗有效的或诊断有效的组合物是本领域技术人员已知的。另外,当给动物(例如人)施用时,应当理解,制备应当符合如 FDA Office of Biological Standards 所要求的无菌、热原性、一般安全、纯度标准。

[0442] 本文使用的“包含治疗有效量的组合物”或“包含诊断有效量的组合物”包括本领域普通技术人员已知的任何以及所有的溶剂、分散介质、包衣、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂(例如,抗微生物剂、抗真菌剂)、等渗剂、吸收延迟剂、盐、防腐剂、药物、药物稳定剂、凝胶剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、矫味剂、染剂,类似这样的物质和它们的组合。除了任何与活性成分不相容的常规载体,认为其他都可在本发明的组合物中使用。

[0443] 本发明的组合物可以包括不同类型的载体,这取决于它们是以固体、液体还是气溶胶形式施用,以及是否如同注射给药途径那样需要灭菌。本发明的组合物可以通过下面的形式施用:静脉内、皮内、动脉内、腹膜内、内部损伤地、颅内、关节内、前列腺内、胸膜内、气管内、鼻内、玻璃体内、阴道内、直肠内、局部、瘤内、肌内、腹膜内、皮下、结膜下、囊泡内、粘膜、心包内、脐内、眼内、经口、局部、局部、注射、输注、连续输注、靶细胞定向集中灌注浴、经导尿管、经灌胃、以脂质组合物(例如,脂质体)或通过其它方法或任何前述方法的组合,这是本领域普通技术已知的。

[0444] 施用于患者的本发明的组合物的实际所需剂量可以通过身体和生理因素,例如体重、严重程度、要成像的组织、治疗的疾病类型、之前或后续的成像或治疗性介入、患者的特发症、以及给药途径等来决定。负责施用的从业者在任何情况下都可以确定在组合物中活性成分的浓度和给个体的适当剂量。

[0445] 在某些实施方案中,药物组合物可以包括例如,至少约 0.1% 的螯合剂-金属离子螯合物。在其它实施方案中,活性化合物可以包括单位重量的大约 2% 至大约 75% 或大约 25% 至大约 60%,例如,任何可从此导出的范围。在其它非限制性的例子中,剂量也可以包括每次给药大约 0.1mg/kg/ 体重至大约 1000mg/kg/ 体重或任何在此范围中的任何量或任何大于 1000mg/kg/ 体重的量。

[0446] 在任意情况下,该组合物可以包括不同的抗氧化剂来延缓一种或多种组分的氧化。另外,防止微生物的活动可以通过防腐剂例如不同的包括但不限于尼泊金类(例如尼泊金甲酯、尼泊金丙酯)、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫汞撒或其组合的抗微生物剂和抗真菌剂来实现。

[0447] 本发明的组合物可以以游离碱、中性或盐的形式配制。药学可接受的盐包括从无机碱如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙或氢氧化铁或有机碱如异丙胺、三甲胺、组

胺或普鲁卡因衍生的游离羧基形成的盐。

[0448] 在组合物是液体形式的实施方案中,载体可以是包括但不限于水、乙醇、多元醇(例如,丙三醇、丙二醇、液态聚乙二醇等)、脂质(例如,甘油三酯、植物油、脂质体)和它们的组合的溶剂或分散介质。例如可以通过使用包衣如卵磷脂;通过分散在载体如液态多元醇或脂质里保持所需的粒子大小;通过使用表面活性剂例如羟丙基纤维素;或它们这些方法的组合来维持适当的流动性。在许多情况下,优选包括等渗试剂例如糖、氯化钠或它们的组合。

[0449] 无菌可注射溶液可以使用技术如过滤除菌来制备。通常,分散体通过将不同的灭菌活性成分混入到包含基本的分散介质和/或其它成分的灭菌容器内来制备。在用无菌粉末制备无菌注射溶液、混悬液或乳剂的情况下,制备的优选方法是真空干燥或冷冻干燥技术,从其他需要的成分和活性成分在已经无菌过滤的液体介质中产生了任何其他需要的成分和活性成分的粉末。必要时,该液体介质应该适当缓冲,并且该液体稀释剂在注射前首先用足够的盐或葡萄糖调等渗。同时关注的是,还包括用于直接注射的高浓度组合物的制备,其中认为使用 DMSO(二甲基亚砜)作为溶剂可产生极其快速的渗透,将高浓度的活性成分递送到一个小区域。

[0450] 在生产和贮藏条件下该组合物必须是稳定的,并且防腐以防止微生物例如细菌和真菌的污染作用。应当认识到,内毒素的污染应该被保持在最低的安全水平,例如,低于 0.5ng/mg 蛋白。

[0451] 在具体实施方案中,可通过在组合物中使用延迟吸收剂,例如,单硬脂酸铝、明胶或它们的组合带来可注射组合物的延迟吸收。

[0452] L. 联合治疗

[0453] 本发明的某些方面涉及包含与作为治疗部分的靶向配体共轭的螯合剂的组合物。在其它实施方案中,螯合剂包括作为治疗氨基酸序列的氨基酸序列。

[0454] 这些组合物可以用于与其他药剂或治疗方法组合治疗疾病例如癌症和心血管疾病。可以以分钟到周的间隔在另一种治疗方法之前或之后用本发明的这些组合物治疗。在施用其他药剂的实施方案中,应当确保在每次递药的时间之间有效的时间并不会失效以至于试剂仍旧能够实现对细胞显著结合效果。例如,关注的是,可以基本上同时(在小于约 1 分钟内)施用 2、3 或更多个剂量的药剂和本发明的组合物。在其他方面,在施用治疗量的本发明的组合物之前和/或之后约 1 分钟至约 48 小时内和/或本文未述的任意时间之前和/或之后施用治疗剂或方法。在一些其他的实施方案中,本发明的组合物可以在施用其他治疗模式例如手术或基因治疗之前和/或之后约 1 天至约 21 天内施用。但是,在一些情况下,需要显著延长治疗的时间,其中在各次施用之间过去了数周(例如,约 1 到 8 周或更长)。

[0455] 可以使用不同的组合,如下所示,其中本发明的共轭物指定为" A",可以是其他治疗剂或方法的第二药剂则为" B":

[0456] A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B

[0457] B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A

[0458] B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

[0459] 考虑到这些药剂的毒性(如果有的话),给患者施用本发明的组合物要遵守化疗

的一般施用方案。期望的是,如果必要重复治疗周期。同时关注的是,各种标准治疗以及外科手术可以与所述的药剂组合使用。这些治疗包括但不限于附加药疗(例如癌症的化疗)、附加的放射疗法、免疫治疗、基因治疗和手术。

[0460] 1. 化疗

[0461] 癌症治疗还包括各种基于化学和放射治疗的联合治疗。组合化疗包括例如,顺铂(CDDP)、卡铂、丙卡巴肼、氮芥、环磷酰胺、喜树碱、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、亚硝脲、放线菌素 D、柔红霉素、多柔比星、博来霉素、pl icomycin、丝裂霉素、依托泊苷(VP 16)、他莫昔芬、雷洛昔芬、雌激素受体结合剂、紫杉醇、吉西他滨、诺维本、法呢基-蛋白转移酶抑制剂、顺铂、5-氟尿嘧啶、长春花新碱、长春碱和甲氨蝶呤或上述物质的任何类似物或衍生物变体。

[0462] 2. 放射疗法

[0463] 导致 DNA 损伤并且广泛使用的其它因素包括通常熟知的 γ -射线、X-射线和 / 或定向传递放射性同位素到肿瘤细胞。也关注其它形式的 DNA 损伤因素如微波和 UV-照射。很可能所有这些因素对 DNA、DNA 前体、DNA 的复制和修复、染色体的组装和保持产生各种损伤。X-射线的剂量范围为从长期(3 至 4 周)日剂量 50 至 200 伦琴至单剂量 2000 至 6000 伦琴。放射性同位素的剂量范围变化很大,这取决于同位素的半衰期、发出的辐射的强度和类型以及瘤细胞的吸收。当应用于细胞时,本文使用的术语“接触”和“暴露”用于描述某种过程,通过该过程,递送治疗构造和化疗或放疗剂到靶细胞或位于和靶细胞直接毗连的位置。为了实现细胞的杀死或停滞,两种试剂以组合剂量递送到细胞,以有效杀死细胞或阻止它分裂。

[0464] 3. 免疫治疗

[0465] 通常,免疫治疗依赖于免疫效应细胞和分子的使用来靶向和破坏癌细胞。该免疫效应物可以是例如肿瘤细胞表面上某些标记物的特异性抗体。抗体单独可以用作治疗效应物或者它可以集合其它细胞来事实上完成细胞杀死。该抗体也可以共轭到药物或毒素(化疗的、放射性核苷、蓖麻毒素 A 链、霍乱毒素、百日咳毒素等)上,且只用作靶向剂。可替代地,该效应物可以是载有与肿瘤细胞靶直接或间接作用的表面分子的淋巴细胞。各种效应细胞包括细胞毒性 T 细胞和 NK 细胞。

[0466] 因此,免疫治疗可用作与基因治疗结合的联合治疗的一部分。通常的联合治疗的途径在下面讨论。通常,肿瘤细胞必须负荷某种易于靶向,即,不在大多数其它细胞上存在的标记物。在本发明的内容中,存在许多肿瘤标记物,并且它们中的任何都适合靶向。普通的肿瘤标记物包括癌胚抗原、前列腺特异性抗原、泌尿系肿瘤相关抗原、胚胎抗原、酪氨酸酶(p97)、gp68、TAG-72、HMFG、唾液酸化路易斯抗原、MucA、MucB、PLAP、雌激素受体、层粘连蛋白受体、erb B 和 p155。

[0467] 4. 基因

[0468] 在另一个实施方案中,第二治疗是基因治疗,其中在本发明的治疗剂之前、之后或同时施用治疗组合物。递送与编码基因产物的载体结合的治疗剂量的本发明的组合物将对靶组织具有联合的抗增殖效果。

[0469] 5. 外科手术

[0470] 约 60% 的癌症患者将实施某种类型的外科手术,其包括预防、诊断或肿瘤分类

(staging)、治疗和缓解的手术。治疗手术是与其它治疗例如本发明的治疗、化疗、放疗、激素治疗、基因治疗、免疫治疗和 / 或其它治疗结合使用的癌症治疗。治疗手术包括其中所有或一部分的癌组织被物理移除、切断和 / 或破坏的切除术。肿瘤切除术是指物理移除至少部分肿瘤。除肿瘤切除术外, 外科手术治疗包括激光手术、冷冻手术、电外科手术和显微控制手术 (Mohs' 手术)。此外, 本发明可以与浅表癌、初癌或微小量的正常组织的移除结合使用。

[0471] M. 本发明的其他实施方案

[0472] 在一个方面, 本发明一般涉及一种合成包含至少 3 个官能团的螯合剂、例如 EC 的方法, 该方法包括获得螯合剂以及下列的任一:

[0473] (a) 用第一保护剂保护螯合剂的至少一个第一官能团, 以首先产生受保护的螯合剂; 或

[0474] (b) 将螯合剂螯合到金属离子以产生金属离子 - 标记的螯合剂。

[0475] 本文所述的任意合成方法, 例如该方法可以如本文所述, 在有机介质中进行。该方法还包括如本文所述的至少一个精制步骤。在本发明的方法中可以使用的螯合剂、官能团、金属离子以及螯合和共轭方式是本领域普通技术人员知晓的, 并且如本文所述。螯合剂还包含如本文所述的间隔剂, 例如亚乙基。这些螯合剂是制备螯合剂 - 靶向配体共轭物的有用的中间体。

[0476] 在一些实施方案中, 该方法包括用第一保护剂保护螯合剂的至少一个第一官能团, 以首先产生受保护的螯合剂。在某些实施方案中, 该第一官能团是硫醇基 (thiol) 官能团。在某些实施方案中, 第一保护剂是硫醇基保护剂。在其他实施方案中, 该硫醇基保护剂选自烷基卤、苄基卤、苯甲酰卤、磺酰卤、三苯甲基卤、甲氧基三苯甲基卤和半胱氨酸。

[0477] 在一些实施方案中, 该方法还包括用第二保护剂保护第二官能团, 以产生第二受保护的螯合剂。在某些实施方案中, 该第一官能团包含至少一个硫醇基官能团并且第二官能团包含至少一个胺官能团。在一些实施方案中, 用硫醇基保护剂首先保护硫醇基官能团, 然后用胺保护剂保护胺官能团。在其他实施方案中, 胺保护剂选自氯甲酸苄酯、甲酸对硝基氯苄酯、氯甲酸乙酯、碳酸氢二叔丁酯、三苯甲基氯和甲氧基三苯甲基氯。可以制备的螯合剂的例子包括亚乙双半胱氨酸, 其中用 2 当量的硫醇基保护剂保护亚乙双半胱氨酸的 2 个硫醇基, 然后用 2 当量的胺保护剂保护亚乙双半胱氨酸的 2 个胺基。由于硫醇基的反应性大于胺基, 典型地在保护胺基前保护硫醇基。

[0478] 在其他实施方案中, 该方法还包括除去包含一个或多个保护基的本文所述的任意组合物中的一个或多个保护基。如本文所述, 在螯合剂 - 靶向配体共轭物与金属离子螯合之前或之后一个或多个步骤, 可以从例如螯合剂部分、靶向配体部分或这两个部分中除去保护基。本文中详述了保护基, 包括它们的引入和除去。

[0479] 可以通过本领域技术人员已知的任意方法来精制本发明的任何组合物。在本文中详述了精制方法。在一些实施方案中, 首先受保护的螯合剂的纯度在约 90% 至约 99.9% 之间。在一些实施方案中, 其次受保护的螯合剂的纯度在约 90% 至约 99.9% 之间。

[0480] 在一些实施方案中, 本发明的方法还包括将螯合剂共轭到靶向配体上, 其中该靶向配体和 / 或螯合剂包含至少一个官能团, 以形成螯合剂 - 靶向配体共轭物。在一些实施方案中, 在共轭到螯合剂前通过至少一种保护剂保护靶向配体的官能团。在一些实施方案

中,至少一个官能团是羧酸官能团。在一些实施方案中,螯合剂和该靶向配体的官能团一起形成螯合物。可以通过本领域普通技术人员已知的任何方法将金属离子螯合到螯合剂。

[0481] 如本文所述,本发明的螯合剂-靶向配体共轭物还可以包含螯合剂和靶向配体之间的连接子。如上所述,靶向配体可以是本领域技术人员已知的任意类型,这些配体在本文中详述。

[0482] 本发明的其他一般方面关注的是,一种合成金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物的方法,包括:

[0483] (a) 获得被至少一种保护剂保护的包含至少 3 个官能团的受保护的螯合剂;

[0484] (b) 将该受保护的螯合剂共轭到靶向配体上以产生螯合剂-靶向配体共轭物;

[0485] (c) 从该螯合剂-靶向配体共轭物中除去至少一个保护基;

[0486] (d) 将金属离子螯合到该螯合剂-靶向配体共轭物的螯合剂上;和

[0487] (e) 除去剩余的任何保护基。

[0488] 螯合剂、保护剂、官能团、共轭方式、靶向配体、除去保护基的方法、螯合方式和金属离子可以是本文所述的任意类型。该方法可以如本文所述,在有机介质中进行。该方法还包括如本文所述的至少一个精制步骤。在一些实施方案中,在共轭前,通过至少一种保护剂保护靶向配体的至少一个官能团。在优选的实施方案中,螯合剂的 3 或 4 个原子可用于螯合。

[0489] 本发明的其他一般方面关注的是,一种合成金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物的方法,包括:

[0490] (a) 获得包含至少 3 个官能团的螯合剂;

[0491] (b) 将金属离子螯合到螯合剂上以产生金属离子标记的-螯合剂;

[0492] (c) 将该金属离子标记的-螯合剂共轭到靶向配体上。

[0493] 螯合剂、官能团、共轭方式、靶向配体、螯合方式和金属离子可以是本文所述的任意类型。该方法可以如本文所述,在有机介质中进行。该方法还包括如本文所述的至少一个精制步骤。在一些实施方案中,在共轭前,通过至少一种保护剂保护靶向配体的至少一个官能团。该方法还包括从金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物中除去所有保护基。在某些实施方案中,该方法也关注的是,在共轭前,通过至少一种保护剂保护靶向配体的至少一个官能团。

[0494] 本发明也关注制备成像剂、化学治疗剂或放射/化学治疗剂的试剂盒,包含一个或多个密封容器,并且在一个或多个密封容器中包含预定量的本文所述的任意组合物。在一些实施方案中,本发明也关注成像、化疗或放射/化学治疗剂,包含如本文所述的任意组合物。

[0495] 在一些实施方案中,本发明关注一种给个体成像或治疗的方法,包括给该个体施用药学有效量的如本文所述的任意组合物。该个体可以是哺乳动物,例如人。

[0496] N. 在患已知或可疑心脏疾病的个体中诊断、治疗或成像的方法

[0497] 本发明的实施方案一般涉及在患已知或可疑心脏疾病的个体中诊断、治疗或成像的方法。该个体可以是任意个体,例如哺乳动物或鸟类。哺乳动物,例如可以是狗、猫、大鼠、小鼠或人。在优选的实施方案中,该个体是患已知或可疑心血管疾病的人。

[0498] 心血管疾病可以是心脏或血管的任何疾病。血管可以是冠状血管或者可以是冠状

血管以外的血管。血管可以是动脉、静脉、小动脉、小静脉或毛细血管。

[0499] 心血管疾病的例子包括心脏疾病,例如心肌梗塞、心肌缺血、心绞痛、充血性心力衰竭、心肌症(先天性或后天性)、心律失常或瓣膜性心脏病。在特别的实施方案中,该个体已知或怀疑患有心肌缺血。

[0500] 该个体,例如,可以是具有暗示心肌缺血或心肌梗塞的迹象或症状的临床的患者。将个体的心脏成像以诊断疾病可以包括,给个体施用药学有效量的用本文所述的任意方法合成的金属离子标记的螯合剂-靶向配体共轭物。可以用本领域普通技术人员已知的成像模式来进行成像。在特别的实施方案中,成像包括使用基于放射性核素的成像技术,例如 PET 或 SPECT,在特别的实施方案中,金属离子-标记的放射性核素-靶向配体共轭物是 $^{99m}\text{Tc-EC-葡糖胺}$ 。葡糖胺为有活力的心肌组织所积极吸收。缺血心肌的区域很少或不吸收共轭物。根据用本领域普通技术人员已知的任意方法测定的信号强度可以从视觉上评价或分级缺血的严重度。在一些实施方案中,可以在使用第二成像模式给心脏成像之前、期间或之后使用本文所述的任意共轭物进行成像。例如,第二成像模式可以是铊闪烁造影术。

[0501] 心肌灌注 SPECT (MPS) 包括在进行静止和应激给予时的应激方式(运动或药理)与放射性药物的成像的组合。铊对于心肌灌注成像具有优良的生理学性质。由于在首次通过冠状循环期间的高提取,在运动期间显示出了血流与有活力的心肌和铊之间的线性关系;但是,在非常高的流量水平下,在吸收中发生了“下降”。作为未结合的钾类似物,铊随着时间发生了再分配。它的初始分配与局部心肌灌注成正比,在平衡时,铊的分布与局部钾池成正比,反映出心肌有活力。铊再分布的机制在于灌注不足期间的洗脱率有别,但是有活力的心肌和正常区域和洗入恢复至初始灌注不足区。铊的洗脱率是心肌细胞和血液之间的浓度梯度。在静止或低水平运动注射后,铊的血液清除率较低。弥散降低了洗脱率,模拟了分散性缺血,这一点可以在未达到适当应激水平的正常患者中观测到。胰岛素过多状态减缓了再分布,导致了对有活力的心肌的低估;因此,在注射铊之前和之后 4 小时要求禁食。这就是为什么如果将 EC-G 用作与铊组合的活性剂,它将靶向于精确的感兴趣区域,其中该区域缺血但是是有活力的区域(参见 Angello 等人,1987;Gutman 等人,1983;Pohost 等人,1977)。

[0502] 使用本发明的任意金属离子-标记的螯合剂-靶向配体共轭物的成像也可以是与其它诊断方法联合进行的,所述诊断方法是例如测定心同功酶,或心导管插入法。成像可以在症状发生后以不同时间间隔进行的,或者可以用于评价心肌灌注随着时间的改变。

[0503] 0. 实施例

[0504] 所包括的下列实施例显示了本发明的某些非限制性的方面。本领域技术人员应当理解,在下列实施例中公开的技术代表了本发明人所发现的技术,所述技术在实施本发明时功能良好。但是,根据本发明的内容,本领域技术人员将会认识到,可以在所公开的特定实施方案中做出很多改变,并仍然得到类似或相似的结果而不脱离本发明的精神和范围。

[0505] 下列附图、化学结构和合成详述提供了本发明的一些化合物。

[0506] 实施例 1

[0507] N,N-亚乙二半胱氨酸-葡糖胺(EC-G)的有机合成的非限制性的例子。参见附图 1

[0508] 步骤 1: S, S' - 二 - 苄基 - N, N' - 亚乙二半胱氨酸 (Bz-EC) 的合成

[0509] 将半胱氨酸-HCl (30g) 溶于水 (100mL) 中。该其中加入 37% 甲醛 (22.3mL), 将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后加入吡啶 (25mL) 并形成沉淀。分离晶体, 用乙醇 (50mL) 洗涤, 然后用布氏漏斗过滤。用石油醚 (150mL) 研磨该晶体, 再次过滤并干燥。该前体 L- 噻唑烷-4- 羧酸 (m. p. 195 °C, 报道为 196-197 °C) 重 23.408g。将该前体 (22g) 溶于液氨 (200mL) 并回流。加入金属钠, 直至出现持久的蓝色 15 分钟, 向该蓝色溶液中加入氯化铵, 蒸发溶剂至干燥。将残留物溶于水 (200mL) 并用浓 HCl 调节 pH 至 2。形成了沉淀, 过滤, 并用水 (500mL) 洗涤。在氯化钙水提取器中干燥该固体。然后制备了 10.7g 的 EC (m. p. 237 °C, 报道为 251-253 °C)。通过 H-1 和 C-13NMR 确认 EC 的结构。将 EC (2.684g, 10mmol) 溶于 1N NaOH (40mL) 中。将苄基氯 (5.063g, 40mmol) 溶于二噁烷 (30mL) 并搅拌。将反应搅拌 30 分钟, 用浓 HCl 调节溶液的 pH 至 2。过滤沉淀, 并用水洗涤, 在三氟乙酸中重结晶, 得到 79.0% (3.5454g), m. p. 227-229 °C (dec.) (报道为 229-230 °C)。通过 H-1 和 C-13NMR 确认 Bz-EC 的结构。

[0510] 步骤 2 : S, S' - 二 - 苄基 - N, N' - 二 - CBZ 亚乙二半胱氨酸 (Cbz-Bz-EC) 的合成

[0511] 将 Bz-EC (2.243g, 5mmol) 溶于碳酸钠 (1.20g, 11.2mmol) 溶液, 用 1N NaOH 调节 pH 至 10。水溶液的最终体积是 30mL。将氯甲酸苄酯 (233mL, 16.5mmol) 溶于二噁烷 (0.75mL) 并搅拌。通过加入固体 Na₂CO₃ 调节 pH 至 10。将反应混合物搅拌 2 小时, 用二乙醚萃取以除去过量的氯甲酸苄酯 (CBZ)。用 1N HCl 调节水层的 pH 至 2, 用乙酸乙酯萃取。用硫酸镁干燥有机层, 并蒸发溶剂。残留物在硅胶柱上进行色谱法, 用 CH₂Cl₂: 乙酸 (99 : 1) 至 CH₂Cl₂: 甲醇 : 乙酸 (94 : 5 : 1) 洗脱, 得到所需的产物 87.2% (3.127g)。通过 H-1 和 C-13NMR 确认 Cbz-Bz-EC 的结构。

[0512] 步骤 3 : S, S' - 二 - 苄基 - N, N' - 二 - CBZ 亚乙双半胱氨酸 - 葡糖胺 (四乙酸盐) 共轭物 (Cbz-Bz-EC-G-4-Ac) 的合成

[0513] 向二氯甲烷 (22mL) 的搅拌烧瓶中加入 Cbz-Bz-EC (2.1467g, 3mmol)。然后加入二环己基碳二亚胺 (DCC) (2.476g, 12mmol) 和二甲基氨基吡啶 (1.466g, 12mmol)。向该混合物中加入盐酸四乙酰化葡糖胺 (2.533g, 6.6mmol) (4-Ac-G-HCl) (Oakwood Products Inc., West Columbia, SC) 并搅拌, 直至完全溶解。通过 H-1 和 C-13NMR 确认 4-Ac-G-HCl 的结构。反应在室温下搅拌过夜。加入水 (0.5mL) 并过滤固体。用硫酸镁干燥滤液并蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱精制该产物, 用二氯甲烷 : 甲醇 : 乙酸 (9.9 : 0 : 0.1) 至 56.4 : 3 : 0.6 作为流动相。分离得到 66.4% 的产物 (2.7382g)。通过 Cbz-Bz-EC-G-4-Ac 的 H-1 和 C-13NMR 以及质谱分析法提供确认。

[0514] 步骤 4 : N, N' - 亚乙二半胱氨酸 - 葡糖胺 (EC-G) 的合成

[0515] 将 Cbz-Bz-EC-G-4-Ac (687.7mg, 0.5mmol) 溶于液氨 (20mL), 加入钠片 (223mg, 10mmol)。在加入所有的钠以后, 反应混合物保持深蓝色 20 分钟。缓慢加入氯化铵 (641.9mg, 12mmol), 深蓝色溶液变成无色。通过氮除去液氨。将残留固体溶于水, 并用 MW<500 透析过夜。粗产物重 206.7mg (收率 : 70%)。获得粗 EC-G 二 - 乙酰化的化合物的 H-1 和 C-13NMR 和质谱。分子离子是 861, 包含基质 187 和母体离子 674 (EC-G 二 - 乙酰化)。主要的离子 (100%) 是 656, 其是由水的损失。通过溶于碳酸钠并搅拌 2 小时来进一步精制 EC-G 二 - 乙酰化化合物 (200mg)。然后冻干该产物, EC-G, 得到的重量是 70mg。然后获得 EC-G 的 H-1NMR 和 C-13NMR。EC-G 的 C-13NMR 显示了 16 个主要的碳峰。由于 EC-G 的亲

水性和滞留在质谱分析柱上的趋势,其质谱难以获得。但是,EC-G 二-乙酰化的化合物的亲水性小于 EC-G;因此,可以获得 EC-G 二-乙酰化的化合物的质谱。EC-G 的质谱表明,在 EC-G 二-乙酰化的化合物中由不完全水解过程产生了少量杂质。EC-G 的 H-1 和 C-13NMR 与 EC-G 的预期值接近。尽管 10 个碳峰表明了 EC-G 的对称结构,葡糖胺有 12 个碳,而不是 6 个碳,提示葡糖胺具有两种构型。H-1NMR 试验值显示与预期值有些微的不同;但是,葡糖胺的 C-13NMR 试验值与葡糖胺的预期值接近。因此,表明 EC-G 有两种构型。

[0516] 实施例 2

[0517] 使用 Re-EC 和受保护的葡糖胺的 ^{187}Re -EC-G 的有机合成的非限制性的例子,参见附图 2

[0518] 由于结构和亲油性类似,将 ^{187}Re -EC-G 用作 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC 的参照标准品。冷 Re-EC-G 的合成如附图 2 所示。在氮气下,向搅拌的乙醇溶液中,将小的金属钠片 (144.8mg, 6.3mmol) 缓慢加入 50mL 瓶的 10mL 乙醇中。在金属钠溶解后,加入 EC (536.8mg, 2.0mmol)。反应混合物在室温下搅拌 1 小时,以形成 EC-Na 盐。加入氯化三苯基膦铼 ($\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_3)_2$, 1.8329g, 2.2mmol)。 $\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_3)_2$ 的橄榄绿色变成了树林绿色。反应混合物搅拌 1 小时,然后回流 30 分钟。然后过滤反应混合物,蒸发滤液至干燥。得到灰色-紫红色粉末 Re-EC (818.4mg, 80% 收率)。通过 H-1 和 C-13NMR 和质谱分析法确认 Re-EC 的结构。Re 有两个同分异构分子量,分别是 185 和 187。因此,它特征性地表明这两种母体离子的比例是 40:60。

[0519] 向搅拌的二甲基甲酰胺 (4mL) 溶剂中加入 Re-EC (116.9mg, 0.25mmol), 然后加入 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一-7-烯 (DBU) (150mL, 1.0mmol)。接着加入二环己基碳二亚胺 (DCC) (123.8mg, 0.6mmol)。反应混合物搅拌 1 小时。加入四乙酰化葡糖胺 (4-Ac-G-HCl) (184.9mg, 0.5mmol), 然后反应在室温下搅拌过夜。加入水 (1mL), 反应在室温下再搅拌 1 小时。减压蒸发反应混合物。加入水 (5mL), 然后加入氯仿 (5mL)。分离水层并冻干, 得到粗暗棕色固体。使用 Sephadex G-50 通过柱色谱精制该固体, 得到冷 Re-EC-G (128.4mg, 65% 收率)。通过 H-1 和 C-13NMR 和质谱分析法确认冷 Re-EC-G 的结构。同样, Re-复合物特征性地表明这两种母体离子的比例是 40:60。

[0520] 冷 Re-EC-G 的元素分析显示了 $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{ReS}_2$ (C, H, N), 计算值 C:30.41, H:4.47, N:7.09; 测定值 C:30.04, H:4.93, N:6.09。冷 Re-EC-G 的 H-1 和 C-13NMR 与预期的 NMR 光谱法类似。在氯化锡 (II) (0.1mg) 存在下, 用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (过钨酸盐) (1mCi) 标记 EC-G (5mg)。HPLC 分析表明, 冷 Re-EC-G 具有与 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC-G 类似的保留时间。

[0521] 实施例 3

[0522] 在水性反应中, 使用 EC 和葡糖胺的 EC-G 的合成

[0523] 将 EC (107mg, 0.4mmol) 溶于 NaHCO_3 (1N, 12mL)。向该无色溶液中加入磺基-N-羧基琥珀酰亚胺 (磺基-NHS, 173.7mg, 0.8mmol) 和 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳二亚胺-HCl (EDAC) (Aldrich Chemical Co, Milwaukee, WI) (153.4mg, 0.8mmol)。然后加入 D-葡糖胺盐酸盐 (Sigma Chemical Co., St Louis, MO) (345mg, 1.6mmol)。测定其 pH 为 8。混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后用以 500 截断的 Spectra/POR 分子多孔膜 (Spectrum Medical Industries Inc., Houston, TX) 透析 24 小时。在透析后, 通过 0.45 μm 尼龙过滤器过滤产物, 然后用冷冻干燥器 (Labconco, Kansas City, MO) 冷冻干燥。粗产物重 300-400mg。EC-G 的 H-1NMR 显示了相似的图样; 但是, 显然当与有机 EC-G 相比时, 该混合物是不纯的。使用

EC和葡糖胺的不同反应比例,元素分析显示了EC-G纯度为63-77%。用制备型-HPLC(7.8 x 300mm C-18 柱,水)(流速:0.5mL/分钟,100%水,UV235nm)来精制粗产物,180-240mg(收率60%)。在制备型-HPLC后,EC-G的¹H-和¹³C-NMR显示了另外的峰,提示有来自单EC-G或EC-葡糖胺、磺基-NHS和EDAC的杂质。粗EC-G的制备型-HPLC精制使化学纯度得到了某种附加的改善;但是,当在氯化锡(II)存在下用^{99m}Tc标记粗EC-G时,用葡糖酸盐作为顺式螯合剂可以使^{99m}Tc-EC-G的放射化学纯度大于95%(如在放射-TLC和HPLC分析中所示)。

[0524] 实施例 4

[0525] 细胞吸收研究比较经水性方法和有机方法合成的产物

[0526] 为了进一步确认EC-G的生物活性,进行体外细胞培养分析。简言之,在用^{99m}Tc-EC-G(2 μCi/孔)培养的肿瘤细胞(50,000个细胞/孔)中,以各种时间间隔确定细胞吸收。细胞吸收分析表明,粗(未精制)EC-G和制备型-HPLC精制的EC-G没有显著的差异(附图4)。用细胞培养或溶于水中的EC-G来确定体外稳定性研究。在2-4周后使用^{99m}Tc-EC-G,细胞吸收会有10-15%的降低。EC-G在水中的使用寿命显示是17.26天。体内成像研究显示水性和有机反应合成的EC-G之间没有显著差异。

[0527] 实施例 5

[0528] 在水性反应中使用 Re-EC 和葡糖胺的冷 Re-EC-G 的合成

[0529] 将Re-EC(255.8mg,0.5mmol)(来自实施例2)溶于NaOH(1N,4.5mL)。向该暗紫色溶液中加入磺基-NHS(217.1mg,1mmol)和D-葡糖胺盐酸盐(Sigma Chemical Co.,St.Louis,MO)(431.3mg,2mmol)。然后加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺-HCl(EDAC)(Aldrich Chemical Co.,Milwaukee,WI)(191.7mg,1mmol)。测定其pH大于8。混合物在室温下搅拌16小时。用以500截断的Spectra/POR分子多孔膜(Spectrum Medical Industries Inc.,Houston,TX)透析该混合物24小时。在透析后,过滤产物,然后用冷冻干燥器(Labconco,Kansas City,MO)冷冻干燥。粗产物重276mg。水性Re-EC-G的¹H-NMR显示了相似的图样;但是,显然当与有机Re-EC-G化合物相比时,有一些杂质的痕迹。有机冷Re-EC-G化合物的HPLC分析在272nm处显示了一个峰;但是,水性冷Re-EC-G有两个峰,其中水性冷Re-EC-G的一个峰对应于有机冷Re-EC-G化合物(分别为峰12.216和12.375)。剩余的峰是磺基-NHS和其他次要的杂质。

[0530] 实施例 6

[0531] 葡糖胺(活性药物成分)的定量分析

[0532] D-葡糖胺是由比色测定衍生的。简言之,在搅拌下向D-葡糖胺盐酸盐(25g,0.12mol)的新制备的1N NaOH(120mL)水溶液的溶液中加入对茴香醛(17mL,0.14mol)。在30分钟后,开始结晶,将混合物冷却过夜。然后过滤沉淀的产物并用冷水(60mL)洗涤,然后用EtOH-Et₂O(1:1)的混合物洗涤,得到2-脱氧-2-[对甲氧基苄基(氨基)]-D-吡喃葡萄糖(D-葡糖胺-茴香醛,32.9408g,110.8mmol,95.5%收率)m.p.165-166°C。¹H-NMR确认了该结构。

[0533] 用1N NaOH水解粗EC-G(50mg)。将茴香醛加入到反应溶液中。2小时后,用氯仿萃取反应混合物。在氮气下蒸发包含未反应的茴香醛的氯仿层。用已反应的茴香醛的重量来确定D-葡糖胺-茴香醛加合物中葡糖胺的量。

[0534] 实施例 7

[0535] EC-G 中 EC 的定量分析

[0536] 用 1N NaOH 水解粗 EC-G (50mg)。将苄基氯溶于二噁烷 (30mL)，然后加入该搅拌溶液中。反应搅拌 2 小时，然后用氯仿萃取。在氮气下蒸发包含未反应的苄基氯的氯仿层。用已反应的苄基氯的重量来确定 EC-G 中 EC 的量 (表 3)。

[0537] 实施例 8

[0538] EC-G 中磺基 -NHS 和 EDAC 的定量分析

[0539] 在 UV 272nm 处产生了磺基 -NHS 的标准曲线。将粗 EC-G 溶于水。从该标准曲线，在 UV 272nm 处确定 EC-G 中磺基 -NHS 的量。通过从如表 3 所示的总 EC-G 重量中减去 EC、葡萄糖胺和磺基 -NHS 来计算 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺-HCl (EDAC) 的量。

[0540] 实施例 9

[0541] 葡萄糖磷酸化分析的定量分析

[0542] 体外己糖激酶分析用来评价 EC-G 的葡萄糖磷酸化分析，使用试剂盒 (Sigma Chemical Company, MO)，将氟脱氧葡萄糖 (FDG, 1.0mg)、EC-G (1.0mg)、D-葡萄糖胺 (G, 1.0mg) 和 D-葡萄糖 (2.5mg) 溶于 1mL (EC-G, G) 或 2.5mL (D-葡萄糖) 的水。从其中移出 200 μ L，并在 2.5mL 的水中稀释。然后移出 100 μ L 的等分部分，并与 900 μ L 的无限 (™) 葡萄糖反应试剂的溶液混合，在 37°C 下培养 3 分钟。然后在 340nm 的波长下测定磷酸化的葡萄糖和 NADH。获得 FDG (340 和 347nm)、葡萄糖 (301 和 342nm)、EC-G (303 和 342nm) 和 G (302 和 342nm) 的峰。

[0543] 实施例 10

[0544] 在 EC-G (由水性反应合成) 中葡萄糖胺 (活性药物成分) 的化学鉴定分析

[0545] 比色测定用于确定葡萄糖胺的量。制备硫酸铜 (6.93g, 在 100mL 水中) 和酒石酸钾钠 (34.6g, 在包含 10g NaOH 的 100mL 水中) 的溶液。用碱性酒石酸铜溶液加入 EC-G (25mg) 和葡萄糖胺 (标准品)，直至不存在红色氧化铜沉淀的痕迹。由滴定体积确定 EC-G 中葡萄糖胺的量是 8.7mg (35% w/w) (表 3)。

[0546] 可替代地，如实施例 5 所述，搅拌下将 D-葡萄糖胺盐酸盐 (25g, 0.12mol) 加入到新鲜制备的 1N NaOH 的水溶液 (120mL) 中，然后向该混合物中加入对-茴香醛 (17mL, 0.14mol)。30 分钟后，开始结晶，混合物冷却过夜。过滤沉淀的产物，用冷水 (60mL) 洗涤，然后用 EtOH-Et₂O (1:1) 洗涤，得到 2-脱氧-2-[对-甲氧基亚苄基 (氨基)]-D-吡喃葡萄糖 (D-葡萄糖胺-茴香醛, 32.9408g, 110.8mmol, 95.5% 收率) m. p. 165-166°C。用 1N NaOH 水解粗 EC-G (50mg)。将茴香醛加入到反应溶液中。30 分钟后，开始结晶，混合物冷却过夜。过滤沉淀的产物，用冷水洗涤，确定熔点为 165-166°C (包含 18mg 葡萄糖胺)。

[0547] 表 3

[0548] EC-G (由水性反应合成) 中葡萄糖胺和 EC 的定量分析

[0549] 理论值

[0550]

化合物	分子量	百分比(重量/重量)	
		(100%)	(65%)
EC-G	591		
EC	268		
葡糖胺(G)	179		
EC-G 中的 EC		39% (234/591)	25%
EC-G 中的 G		60% (356/591)	39%

[0551] 实验值

[0552]

化合物	百分比(重量/重量)	方法
EC-G 中的 EC	30%	比色法
EC-G 中的 G	35%	比色法
EC-G 中的磺基-NHS	34%	UV (268 nm)
EDAC	1%	计算

[0553] 实施例 11

[0554] 在 EC-G (由水性反应合成的) 中亚乙双半胱氨酸 (整合剂) 的化学鉴定分析

[0555] 使用两种方法来确定 EC-G 的纯度。在第一种方法中, 使用比色测定来确定 EC 的量。制备碘 (0.1mol/L) (13g, 伴有 36g KI, 在 1000mL 水中) 的溶液, 向该碘溶液中加入 EC-G (25.2mg) 和 EC (25mg) (标准品)。在标准 EC 中, 沉淀出灰白色固体, 但是在 EC-G 中没有显著的沉淀。使用滴定法 (淡黄色 (持续超过 5 分钟)) 来确定 EC-G 中 EC 的量。每使用 1mL 的碘溶液相当于 13.4mg 的 EC。EC-G 中的 EC 的量是 7.6mg (30.2% w/w)。

[0556] 在第二种方法中, 进行硫醇基-EC-G 加合物的熔点的测定。实施例 1 描述了 S, S' - 二 - 苄基 -N, N' - 亚乙双半胱氨酸 (Bz-EC) 的合成。简言之, 将 EC (2.684g, 10mmol) 溶于 1N NaOH (40mL)。将苄基氯 (5.063g, 40mmol) 溶于二噁烷 (30mL) 并加入搅拌混合物中。30 分钟后, 用浓 HCl 将溶液的 pH 调节至 2。过滤沉淀, 用水洗涤, 并在三氟乙酸中重结晶。收率是 79.0% (3.5454g), m. p. 227-229°C (dec.) (报道为 229-230°C)。然后用 1N NaOH 水解粗 EC-G (50mg), 并加入苄基氯 (40mg)。反应混合物搅拌 30 分钟。用浓 HCl 将溶液的 pH 调节至 2。过滤沉淀并用水洗涤, 得到 EC-苄基加合物, m. p. 227-229°C (包含 EC 16mg)。

[0557] 实施例 12

[0558] 在 EC-G (由水性反应合成的) 中磺基-N-羟基琥珀酰亚胺 (磺基-NHS) 的化学鉴定分析

[0559] 通过 UV (268nm) 确定 N-羟基磺基琥珀酰亚胺 (磺基-NHS) 的测定。在 UV 268nm 处制作磺基-NHS 的标准曲线。在该 UV 吸光度下, 观察到 EC-G 和 EDAC 的吸光度很差。将粗 EC-G (50 μg/mL) 溶于水, 在 268nm 处测定吸光度。所评价的磺基-NHS 是 35±5% (w/w)。

[0560] 实施例 13

[0561] 放射化学纯度和鉴定分析

[0562] 使用薄层色谱法 (TLC) 和高效液相色谱法 (HPLC) 来确定放射化学鉴定。对于 TLC

分析,用 ^{99m}Tc 标记水性和有机合成的 EC-G,在浸渍有硅胶柱 (ITLC-SG) 的 TLC 条上点板,并用放射-TLC 扫描仪扫描。 ^{99m}Tc -EC-G (由水性合成) 和参照标准品 (有机合成的 ^{99m}Tc -EC-G) 的保留因子 (Rf) 值是 0.8 (通过乙酸铵 (1M) : 甲醇确定 ;4 : 1) 或盐水。对于 HPLC 分析,有机和水性合成的 EC-G 的化学纯度分别是 95.64% 和 90.52%。有机反应合成的 EC-G 比由水性反应合成的 EC-G 纯度更高。用 ^{99m}Tc 标记有机和水性合成的 EC-G,并负载到 (20 μL , 1mg/mL EC-G) C-18 反相柱 (水,半-制备型,7.8 x 300mm) 上。 ^{99m}Tc -EC-G 和冷 Re-EC-G (有机合成的参照标准品) 的保留时间 (Rt) 值是在 11.7-13.5 分钟之间 (通过 100% 水确定 @ 0.5mL/分钟,在 210nm 处的 UV)。通过 UV 波长 (210nm) 检测有机和水性合成的 ^{99m}Tc -EC-G,配对的放射性检测器的测定值在上述范围内。体外细胞培养分析表明,Re-EC-G 产生了剂量响应曲线 (附图 3),其可以有效对抗人淋巴瘤细胞。

[0563] 总结:

[0564] ■ 通过 HPLC 和 TLC 测定,对于水性合成的 EC-G, ^{99m}Tc -EC-G 的放射化学纯度高于 95%,这近似于有机合成的 EC-G 的放射化学纯度。

[0565] ■ 通过比色测定和元素分析测定,未标记的水性 EC-G 的化学纯度落在 60-70% 的范围内。通过比色测定和 UV 光谱测定明确鉴定了包含在 EC-G 化合物 (不论是水性还是有机合成) 中的所有杂质,其中以 % w/w 计,葡糖胺 (35%)、EC (30%)、磺基-NHS (34%) 和 EDAC (1%)。

[0566] ■ 当在 UV 210nm 处通过 HPLC 测定时,未标记的水性 EC-G 的化学纯度与未标记的有机 EC-G 相比非常良好,分别为 90.52% 对 95.64%。

[0567] ■ 在 272nm 处通过 HPLC 测定,水性 ^{99m}Tc -EC-G 的保留时间在冷 Re-EC-G 的范围内。

[0568] ■ 水性 EC-G 的 NMR (^1H , ^{13}C) 在冷 Re-EC-G 的范围内。

[0569] ■ 使用未标记的有机 EC-G,标记的有机 EC-G 和冷 Re-EC-G 作为参照标准品。

[0570] ■ 生物学分析 (体外吸收和体内成像) 表明,水性和有机合成的 EC-G 之间没有显著地差异。

[0571] 实施例 14

[0572] ^{68}Ga -EC-G 的纯度分析

[0573] 经放射-TLC 分析通过有机和水性方法合成的 ^{68}Ga -EC-G。附图 6 显示了有机产物 (a) 相对于水性产物 (b) 的纯度改善。附图 7 代表在 C-18 柱 (Puresil, 4.6x150mm, 水, Milford, MA) 上进行的精制,用水洗脱,流速 0.5mL/分钟。经 UV 和 NaI 进行检测。

[0574] 实施例 15

[0575] ^{68}Ga -EC-G 的稳定性分析

[0576] 附图 8 描述了如放射-TLC 所示的在狗血清中 ^{68}Ga -EC-G 的稳定性研究。将 100 μL ^{68}Ga -EC-G (0.7mg/0.7mL, pH 7.5, 865 μCi) 加入到 100 μL 狗血清中,培养 0, 30, 60 和 120 分钟。接着,向每个样品中加入 200 μL MeOH,在用包含吡啶:EtOH:水 = 1:2:4 的系统洗脱前使其涡旋;Whatman#1 纸。(a) ^{68}Ga -EC-G (0.7mg/0.7mL, pH 7.5, 865 μCi); (b) 100 μL ^{68}Ga -EC-G, 在 100 μL 狗血清中,时间 = 0; (c) 时间 = 30 分钟; (d) 时间 = 60 分钟; (e) 时间 = 120 分钟; (f) ^{68}Ga -EC-BSA。

[0577] 附图 9 描述了如蛋白质结合测定所分析的在狗血清中 ^{68}Ga -EC-G 的稳定性研究。在狗血清中用 ^{68}Ga -EC-牛血清白蛋白 (BSA) 培养对照样品。将 100 μL

^{68}Ga -EC-G (0.7mg/0.7ml, pH 7.5, 865 μCi) 加入到 100 μL 狗血清, 培养 0, 30, 60 和 120 分钟, 将活性计数, 然后加入 200 μL MeOH, 使样品涡旋, 离心 1 分钟, 然后将上清液和沉淀分别计数。沉淀中确定的计数表示在狗血清中 ^{68}Ga -EC-G 和蛋白质的结合程度。

[0578] 在 2 小时后, 蛋白质结合率由 18.6% 提高至 51.5%, 提示靶向 ^{68}Ga -EC-G 的可能性。

[0579] 实施例 16

[0580] 在乳腺癌细胞株 13762 中 ^{68}Ga - 标记的化合物的体外吸收研究

[0581] 附图 10 描述了在乳腺癌细胞株 13762 中 ^{68}Ga - 标记的化合物的体外吸收研究。在 13762 细胞中进行 ^{68}Ga -EC 和 ^{68}Ga -EC-G 的细胞吸收研究 (1 μCi /50,000 个细胞 / 孔)。在 0.5-2 小时, ^{68}Ga -EC-G 的细胞吸收显著 ($p < 0.01$) 高于对照 ^{68}Ga -EC。

[0582] 实施例 17

[0583] 心血管疾病的成像

[0584] 附图 11 显示了在具有乳腺肿瘤的大鼠中 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC-ESMOLOL 衍生物 (300 μCi / 大鼠) 的平面闪烁成像。数字是在 15-45 分钟时心脏 / 上纵隔 (H/UM) 计数密度 (计数 / 像素) 比率。附体 11 的线图显示了与位于侧面的组织相比, 心区计数 / 像素的比率更高。这些结果证明, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC-ESMOLOL 在心区成像中具有令人惊奇的有效性。附图 12 显示了新西兰白兔中 ^{68}Ga -EC-TML PET 成像的结果。给予兔 ^{68}Ga -EC- 三甲基赖氨酸 (ES-TML)。在注射 0.66mCi 的 ^{68}Ga -EC-TML 后 45 分钟时得到 PET 冠状成像 (顺序为背侧到腹侧)。注意到心脏中吸收很高, 提示 EC-TML 涉及脂肪酸代谢。

[0585] 实施例 18

[0586] 经 EC- 二苯甲醇 -Cbz- 葡糖胺中间体的 EC-G 的有机合成的非限制性例子 (参见附图 13)

[0587] 可以将 EC- 二苯甲醇 -Cbz- 葡糖胺溶于乙酸乙酯, 通过加入 MTBE 或正己烷沉淀出来。这可以认为是一种在获得 EC-G 的方法中获得纯的倒数第二产物的方法。在研磨处理前 EC- 二苯甲醇 -Cbz- 葡糖胺的纯度 (HPLC) 是约 64%。在研磨后, 纯度是约 68% (MTBE) 或 65% -80% (正己烷)。另一种认为是精制产物的方法是通过使用 biotage 筒, 因为这些筒中硅胶的活性大于快速分级硅胶。

[0588] 也尝试了使用不同的溶剂系统的其他精制技术和方法作为色谱法的替代方案, 其结果如下表 4 所示。在不同溶剂系统中尝试沉淀。将 EC- 二苯甲醇 -Cbz 溶于所选择的溶剂 (A), 并缓慢加入到大体积的共溶剂 (B)。但是, 这些结果没有能证明该途径与其他方法一样有效, 因为纯度改变可忽略不计。也使用所选择的不同比率的溶剂系统尝试研磨以进行沉淀。研磨的结果也提示, 物质的纯度对于某些应用是不足的。也尝试了柱色谱, 从一周改变条件 (15 : 1 硅石 : 粗, 干燥地负载到硅石上)。该方法使得可以进行物质的适度提纯 (由 55A% 到 75A%)。

[0589] 表 4

[0590] 通过沉淀和研磨的 EC- 二苯甲醇 -Cbz 精制

[0591]

溶剂 A	溶剂 B	沉淀结果	研磨结果

乙酸乙酯	己烷	粘性固体	油
------	----	------	---

[0592]

甲醇	水	粘性油	油
DCM	己烷	粘性油	油
乙醇	水	粘性油	油

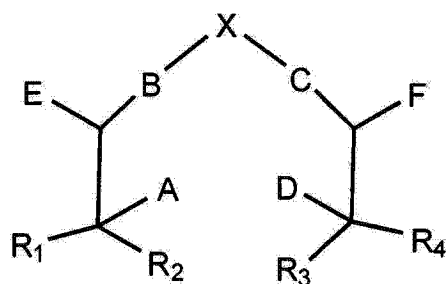
[0593] * * * *

[0594] 根据本发明的内容,可以制备和实施本文所述和要求保护的所有组合物和方法而无须过多实验。尽管在优选的实施方案中已经描述了本发明的组合物和方法,但是本领域技术人员显而易见地,可以在组合物和方法以及本文所述的方法的步骤或步骤的顺序中做出改变而不脱离本发明的概念、精神和范围。更特别地,显而易见地,某些化学和物理相关的试剂可以取代本文所述的试剂,而实现相同或类似的结果。所有这些类似的取代和变更都是本领域技术人员显而易见的,相信它们都在如附属的项定义的本发明的精神、范围和概念。

[0595] 本发明涉及如下的技术方案:

[0596] 1. 一种合成螯合剂-靶向配体共轭物的方法,包括将下式的螯合剂

[0597]



[0598] 共轭到至少一种包含至少一个官能团的靶向配体上,其中:

[0599] A、D、E 和 F 各自独立地是 H、低级烷基、-COOH、受保护的羧酸、-NH₂、受保护的胺、硫醇或受保护的硫醇,其中至少一个位置是 -NH₂或硫醇;

[0600] B 和 C 各自独立地是仲胺、叔胺、-S-、-S(O)- 或 -S(O)₂-;

[0601] R₁、R₂、R₃和 R₄各自独立地是 H 或低级烷基;

[0602] X 选自 -CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-C(O)-、-C(O)-CH₂-、-C(O)-CH₂-CH₂- 和 -CH₂-CH₂-C(O)-;和

[0603] 共轭发生在螯合剂的 A、D、E 或 F 与各靶向配体的至少一个未保护的官能团之间;

[0604] 其中 A、D、E、F 中的至少一个或靶向配体包含受保护的官能团,条件是靶向配体的至少一个官能团是未保护的,和

[0605] 条件是当 A 和 D 分别为 -NH₂时, B 和 C 都不是仲或叔胺。

[0606] 2. 项 1 的方法,其中共轭是在有机介质中进行的。

[0607] 3. 项 2 的方法,其中该有机介质包括极性或非极性溶剂。

[0608] 4. 项 2 的方法,其中该有机介质包括二甲基甲酰胺、二甲亚砜、二烷、甲醇、乙醇、

己烷、二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃、或其混合物。

[0609] 5. 项 1 的方法, 还包括至少一个精制步骤, 其中该精制步骤包括硅胶柱色谱法、HPLC、或其组合。

[0610] 6. 项 5 的方法, 其中螯合剂-靶向配体共轭物的纯度在约 70% 至约 99.9% 之间。

[0611] 7. 项 5 的方法, 其中还包括将金属离子螯合到螯合剂上以产生金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物。

[0612] 8. 项 5 的方法, 其中还包括在一个或多个步骤中除去各保护基。

[0613] 9. 项 8 的方法, 其中螯合剂-靶向配体共轭物的纯度在约 70% 至约 99.9% 之间。

[0614] 10. 项 8 的方法, 其中螯合剂-靶向配体共轭物的纯度在约 80% 至约 99.9% 之间。

[0615] 11. 项 8 的方法, 其中螯合剂-靶向配体共轭物的纯度在约 90% 至约 99.9% 之间。

[0616] 12. 项 8 的方法, 其中还包括将金属离子螯合到螯合剂上以产生金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物。

[0617] 13. 项 12 的方法, 其中该金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物的纯度在约 70% 至约 99.9% 之间。

[0618] 14. 项 12 的方法, 其中该金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物的纯度在约 80% 至约 99.9% 之间。

[0619] 15. 项 12 的方法, 其中该金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物的纯度在约 90% 至约 99.9% 之间。

[0620] 16. 项 12 的方法, 其中金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物的合成包括:

[0621] (a) 从螯合剂-靶向配体共轭物上除去至少一个保护基; 和

[0622] (b) 将金属离子螯合到螯合剂-靶向配体共轭物的螯合剂上。

[0623] 17. 项 12 的方法, 其中金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物的合成包括:

[0624] (a) 将金属离子螯合到螯合剂上以产生金属离子标记的-螯合剂;

[0625] (b) 将该金属离子标记的-螯合剂共轭到靶向配体上; 和

[0626] (c) 从该金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物中除去至少一个保护基。

[0627] 18. 项 12 的方法, 其中该金属离子选自钨离子、铜离子、钼离子、铈离子、镓离子、砷离子、铟离子、铪离子、钇离子、铈离子、锶离子、锆离子、钼离子、铁离子、锰离子、镉离子、钴离子、铂离子、钙离子和铷离子。

[0628] 19. 项 12 的方法, 其中该金属离子是 ^{187}Re 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 或 ^{188}Re 。

[0629] 20. 项 12 的方法, 其中该金属离子是放射性核素。

[0630] 21. 项 20 的方法, 其中该放射性核素选自 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{166}Ho 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{183}Gd 、 ^{59}Fe 、 ^{225}Ac 、 ^{212}Bi 、 ^{211}At 、 ^{45}Ti 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 和 ^{62}Cu 。

[0631] 22. 项 21 的方法, 其中还包括加入还原剂。

[0632] 23. 项 1 的方法, 其中螯合剂是亚乙双半胱氨酸 (EC)。

[0633] 24. 项 23 的方法, 其中亚乙双半胱氨酸的两个硫醇基是受保护的并且亚乙双半胱氨酸的两个胺基是受保护的。

[0634] 25. 项 12 的方法, 其中螯合剂是亚乙双半胱氨酸 (EC)。

[0635] 26. 项 1 的方法, 其中靶向配体的至少一个官能团包含选自 O、N、S 和 P 的原子。

[0636] 27. 项 26 的方法, 其中该靶向配体的至少一个官能团选自氨基、酰胺基, 硫醇、羟

基、醚、酯、羰基、羧酸、亚磺酰氨基、硫醚、硫酯和硫代羰基。

[0637] 28. 项 1 的方法, 其中 A、D、E 和 F 各自独立地是 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 或硫醇。

[0638] 29. 项 1 的方法, 其中基团 A、B、C、D、E 和 F 中的任意三个或四个一起形成选自的 NS_2 、 N_2S 、 S_4 、 N_2S_2 、 N_3S 和 NS_3 的螯合物。

[0639] 30. 项 29 的方法, 其中该螯合物是 N_2S_2 。

[0640] 31. 项 29 的方法, 其中 A、D、E 和 F 中的至少一个是受保护的硫醇。

[0641] 32. 项 31 的方法, 其中该受保护的硫醇是用选自烷基卤、苄基卤、苯甲酰卤、磺酰卤、三苯甲基卤、甲氧基三苯甲基卤和半胱氨酸的硫醇保护剂保护的。

[0642] 33. 项 29 的方法, 其中 A、D、E 和 F 中的至少一个包含受保护的胺或 B 和 C 中的至少一个包含仲胺。

[0643] 34. 项 33 的方法, 其中该受保护的胺是用选自氯甲酸苄酯、甲酸对硝基氯苄酯、氯甲酸乙酯、碳酸氢二叔丁酯、三苯甲基氯和甲氧基三苯甲基氯的胺保护剂保护的。

[0644] 35. 项 1 的方法, 其中螯合剂-靶向配体共轭物还包含螯合剂和靶向配体之间的连接子。

[0645] 36. 项的方法 35, 其中该连接子选自肽、谷氨酸、门冬氨酸、溴乙基乙酸酯、乙二醇胺、赖氨酸和这些基团中一个或多个的任意组合。

[0646] 37. 项 1 的方法, 其中螯合剂共轭到一个以上的靶向配体上。

[0647] 38. 项 1 的方法, 其中该靶向配体是组织特异性配体、抗菌剂、抗真菌剂或成像剂。

[0648] 39. 项 38 的方法, 其中该靶向配体是选自药物、DNA 拓扑异构酶抑制剂、抗代谢药、靶向疾病细胞周期的化合物、基因表达标记物、血管发生靶向配体、肿瘤标记物、叶酸盐受体靶向配体、凋亡细胞靶向配体、低氧靶向配体、DNA 嵌入剂、疾病受体靶向配体、受体标记物、肽、核苷酸、抗体、反义分子、siRNA、谷氨酸盐五肽、拟葡萄糖剂、氨磷汀、血管他丁、单克隆抗体 C225、单克隆抗体 CD31、单克隆抗体 CD40、卡培他滨、脱氧胞苷酸、富勒烯、赫赛汀、人血清白蛋白、乳糖、喹啉、沙利度胺、转铁蛋白和三甲基赖氨酸的组织特异性配体。

[0649] 40. 项 39 的方法, 其中该靶向配体是药物。

[0650] 41. 项 40 的方法, 其中该药物是抗癌剂。

[0651] 42. 项 41 的方法, 其中该抗癌剂选自他莫昔芬、托泊替康、LHRH、鬼臼毒素、秋水仙碱、内皮抑素、拓优得、塞替派、环磷酰胺、白消安、英丙舒凡、哌泊舒凡、benzodopa、卡波醌、meturedopa、uredopa、六甲蜜胺、曲他胺、三亚乙基膦酰胺、三亚乙基硫化膦酰胺、三羟甲蜜胺、布拉他辛、布拉它辛酮、苔藓抑素、callystatin、CC-1065、阿多来新、卡折来新、比折来新、念珠藻环肽 1、念珠藻环肽 8、多拉司他汀、duocarmycin、KW-2189、CB1-TM1、艾榴素、水鬼蕉碱、sarcodictyin、海绵素、苯丁酸氮芥、氮芥、cholophosphamide、雌莫司汀、异环磷酰胺、氮芥、盐酸氧氮芥、美法仑、新氮芥、苯芥胆甾醇、泼尼莫司汀、曲磷胺、鸟嘌呤氮芥、卡莫司汀、氯脲菌素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀、加里刹霉素、达内霉素、氯膦酸盐、埃斯波霉素、新抑癌蛋白生色团、阿克拉霉素、放线菌素、authrarnycin、偶氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素 c、卡柔比星、洋红霉素、嗜癌霉素、色霉素、放线菌素 D、柔红霉素、地托比星、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、表柔比星、依索比星、伊达比星、马赛罗霉素、麦考酚酸、nogalarnycin、橄榄霉素、培洛霉素、泊非霉素、嘌罗霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑霉素、链佐星、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星、5-氟尿嘧啶 (5-FU)、二甲叶酸,

甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙、6- 巯嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤、安西他滨、阿扎胞苷、6- 氮尿苷、卡莫氟、阿拉伯糖苷、二脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷、卡鲁唑酮、丙酸屈他雄酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯、氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦、亚叶酸、醋葡萄糖内酯、醛磷酸胺、5- 氨基乙酰丙酸、恩尿嘧啶，安吡啶、bestrabucil、比生群、edatraxate、defofamine、秋水仙胺、地吡酮、elformithine、依利醋铵、埃博霉素、依托格鲁、硝酸镓、羟基脲、香菇多糖、氯尼达明、美坦生类化合物、米托胍脲、莫哌达醇、二胺硝吡啶、喷司他丁；蛋氨酸芥；吡柔比星；洛索蒽醌；鬼臼酸；2- 乙基酰肼；丙卡巴肼、PSK 多糖复合物、雷佐生、利索新、西佐喃、锗螺胺、细交链孢菌酮酸、三亚胺醌、2,2',2'' - 三氯三乙胺、单端孢霉烯族化合物、乌拉坦、长春地辛、达卡巴嗪、甘露莫司汀、二溴甘露醇、二溴卫矛醇、哌泊溴烷、gacytosine、阿拉伯糖苷 ("Ara-C")、环磷酸胺、多西他赛、苯丁酸氮芥、6- 巯鸟嘌呤、硫嘌呤、甲氨蝶呤、顺铂、奥沙利铂、卡铂、长春碱、铂、异环磷酸胺、米托蒽醌、长春新碱、长春瑞滨、诺安托、替尼泊苷、依达曲沙、柔红霉素、氨基蝶呤、希罗达、伊班膦酸盐、伊立替康、RFS 2000、二氟甲基鸟氨酸 (DMFO)、维甲酸和卡培他滨。

[0652] 43. 项 40 的方法，其中该药物是心血管药物。

[0653] 44. 项的方法 43，其中该心血管药物选自抗高脂蛋白剂、抗动脉硬化剂、抗血栓剂、纤维蛋白溶解剂、抗血小板剂、血液凝集剂、血栓溶解剂、抗心律不齐剂、抗高血压剂、血管加压剂、抗 - 血管紧张素 II 剂、后负荷 - 前负荷减小剂、利尿剂和正性肌力剂。

[0654] 45. 项 39 的方法，其中该靶向配体是选自氟喹诺酮类抗生素、伊立替康、托泊替康、依托泊苷、替尼泊苷、勒托替康、依沙替康和卢比替康的 DNA 拓扑异构酶抑制剂。

[0655] 46. 项 39 的方法，其中该靶向配体是选自硫唑嘌呤、硫嘌呤、嘧啶、磺胺类药物、甲氨蝶呤、四氢叶酸盐、叶酸、培美曲塞、雷替曲塞、硫鸟嘌呤、氟达拉滨、喷司他丁、克拉屈滨、氟尿嘧啶、氟尿苷和吉西他滨的抗代谢药。

[0656] 47. 项 39 的方法，其中该靶向配体是选自腺苷、FIAU、FIRU、IVFRU、GCV、PCV、FGCV、FPCV、FHPG、FHBG 和鸟嘌呤的疾病细胞周期靶向配体。

[0657] 48. 项 39 的方法，其中该靶向配体是基因表达标记物，其为表皮生长因子受体配体。

[0658] 49. 项 39 的方法，其中该靶向配体是选自 COX-2 抑制剂、抗 EGF 受体、赫赛汀、血管他丁和沙利度胺的血管发生靶向配体。

[0659] 50. 项 49 的方法，其中该 COX-2 抑制剂是塞来考昔、罗非考昔或艾托考昔。

[0660] 51. 项 39 的方法，其中该靶向配体是选自 PSA、ER、PR、CA-125、CA-199、CEA、AFP、干扰素、BRCA1、HER-2/neu、环磷酸胺、p53 和内皮抑素的肿瘤标记物。

[0661] 52. 项 39 的方法，其中该靶向配体是选自叶酸盐、甲氨蝶呤和拓优得的叶酸盐受体靶向配体。

[0662] 53. 项 39 的方法，其中该靶向配体是选自 TRAIL 单克隆抗体、细胞凋亡蛋白酶 -3 的底物和 Bcl 家族成员的凋亡细胞靶向配体。

[0663] 54. 项 39 的方法，其中该靶向配体是低氧靶向配体。

[0664] 55. 项 54 的方法，其中该低氧靶向配体是肿瘤低氧靶向配体、心肌缺血标记物、心存活组织标记物、充血性心力衰竭标记物或静止 / 应激心脏组织标记物。

[0665] 56. 项 55 的方法，其中该低氧靶向配体是选自膜联蛋白 V、秋水仙碱、硝基咪唑、丝

裂霉素、甲硝唑、 ^{99m}Tc -HL91 和 Cu-ATSM 的肿瘤低氧靶向配体。

[0666] 57. 项 55 的方法, 其中该低氧靶向配体是选自白细胞介素-6、肿瘤坏死因子 α 、基质金属蛋白酶 9、髓过氧化物酶、细胞间粘附分子、血管粘附分子、可溶性 CD40 配体、胎盘生长因子、高敏感性 C 反应蛋白、缺血性修饰白蛋白、游离脂肪酸、胆碱和腺苷的心肌缺血标记物。

[0667] 58. 项 55 的方法, 其中该低氧靶向配体是选自磷脂酶 C、肌球蛋白轻链磷酸酯酶、一氧化氮、前列环素、内皮素、凝血烷、L-精氨酸和 L-瓜氨酸的心存活组织标记物。

[0668] 59. 项 55 的方法, 其中该低氧靶向配体是选自白细胞介素-1、心营养素-1、类胰岛素生长因子、表皮生长因子、酪氨酸激酶受体、血管紧张素 II 和甲硝唑的充血性心力衰竭标记物。

[0669] 60. 项 55 的方法, 其中该低氧靶向配体是选自丝裂原素活化蛋白激酶、环腺苷酸、磷脂酶 C、二磷酸磷脂酰肌醇、三磷酸肌醇、二酰甘油、酪氨酸激酶和甲硝唑的静止 / 应激心脏组织标记物。

[0670] 61. 项 39 的方法, 其中该靶向配体是选自 7-氨基放线菌素、乙啡啉、原黄素、柔红霉素、多柔比星和沙利度胺的 DNA 嵌入剂。

[0671] 62. 项 39 的方法, 其中该靶向配体是选自神经肽 Y、降钙素基因相关肽、P 物质和血管活性肠肽的肽。

[0672] 63. 项 39 的方法, 其中该靶向配体是选自腺嘌呤、胸腺嘧啶、鸟嘌呤、胞嘧啶和尿嘧啶的核苷酸。

[0673] 64. 项 39 的方法, 其中该靶向配体是与肌钙蛋白、原肌球蛋白、肉膜、胶原、基质金属蛋白酶或基质金属蛋白酶的抑制剂结合的抗体。

[0674] 65. 项 39 的方法, 其中该靶向配体是谷氨酸盐五肽。

[0675] 66. 项 39 的方法, 其中该靶向配体是拟葡萄糖剂。

[0676] 67. 项 66 的方法, 其中该拟葡萄糖剂选自脱氧葡萄糖、葡糖胺、四乙酰化葡糖胺、新霉素、卡那霉素、庆大霉素、巴龙霉素、阿米卡星、妥布霉素、奈替米星、核糖霉素、西索米星、小诺米星、利维霉素、地贝卡星、异帕米星、阿司米星和氨基糖苷。

[0677] 68. 项 39 的方法, 其中该靶向配体是选自雌激素、雄激素、黄体生成素、促黄体激素释放激素 (LHRH)、转铁蛋白、黄体酮、四乙酸甘露糖、 α - β -酪氨酸、酪氨酸、酪氨酸衍生物、雌酮、他莫昔芬或 α -甲基酪氨酸的疾病受体的靶向配体。

[0678] 69. 一种组合物, 包含通过项 1 的方法合成的螯合剂-靶向配体共轭物。

[0679] 70. 一种组合物, 包含通过项 7 的方法合成的金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物。

[0680] 71. 一种组合物, 包含通过项 8 的方法合成的螯合剂-靶向配体共轭物。

[0681] 72. 项 71 的组合物, 其中还限定为通过项 12 的方法合成的金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物。

[0682] 73. 项 72 的组合物, 其中:

[0683] (a) 金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物螯合物包含螯合到选自 ^{99m}Tc 、 ^{68}Ga 、 ^{188}Re 和 ^{187}Re 的金属离子上的亚乙双半胱氨酸;

[0684] (b) 该靶向配体包含选自葡糖胺、脱氧葡萄糖、甲硝唑、膜联蛋白 V、鸟嘌呤和 LHRH

的配体 ;和

[0685] (c) 螯合剂和该靶向配体是经酰胺键或酯键共轭的。

[0686] 74. 一种用于制备成像剂、治疗剂或放射 / 治疗剂的试剂盒, 包含一个或多个密封的容器和在一个或多个密封的容器中的预定量的包含螯合剂 - 靶向配体共轭物的组合物, 所述螯合剂 - 靶向配体共轭物是通过包含项 8 的方法的方法制备的。

[0687] 75. 项 74 的试剂盒, 其中螯合剂 - 靶向配体共轭物的纯度在约 70% 至约 99.9% 之间。

[0688] 76. 项 74 的试剂盒, 其中螯合剂 - 靶向配体共轭物的纯度在约 80% 至约 99.9% 之间。

[0689] 77. 项 74 的试剂盒, 其中螯合剂 - 靶向配体共轭物的纯度在约 90% 至约 99.9% 之间。

[0690] 78. 项 74 的试剂盒, 其中螯合剂 - 靶向配体共轭物包含亚乙双半胱氨酸。

[0691] 79. 项 74 的试剂盒, 其中还包括金属离子。

[0692] 80. 项 79 的试剂盒, 其中金属离子是放射性核素。

[0693] 81. 一种在个体中使位点成像, 诊断疾病或治疗疾病的方法, 包括:

[0694] (a) 获得金属离子 - 标记的 - 螯合剂靶向配体共轭物 ;和

[0695] (b) 给该个体施用药学或诊断有效量的金属离子标记的 - 螯合剂 - 靶向配体共轭物,

[0696] 其中该金属离子标记的 - 螯合剂 - 靶向配体共轭物是通过包含项 12 所述的方法的方法制备的, 其中使该位点成像, 诊断疾病或治疗疾病。

[0697] 82. 项 81 的方法, 其中该金属离子标记的 - 螯合剂 - 靶向配体共轭物的纯度在约 70% 至约 99.9% 之间。

[0698] 83. 项 81 的方法, 其中该金属离子标记的 - 螯合剂 - 靶向配体共轭物的纯度在约 80% 至约 99.9% 之间。

[0699] 84. 项 81 的方法, 其中该金属离子标记的 - 螯合剂共轭物的纯度在约 90% 至约 99.9% 之间。

[0700] 85. 项 81 的方法, 其中该金属离子标记的 - 螯合剂共轭物包含亚乙双半胱氨酸。

[0701] 86. 项 81 的方法, 其中该金属离子是放射性核素。

[0702] 87. 项 81 的方法, 其中该个体是人。

[0703] 88. 项 81 的方法, 其中该方法还限定为一种治疗癌症个体的方法。

[0704] 89. 项 88 的方法, 其中癌症是乳腺癌、肺癌、前列腺癌、卵巢癌、脑癌、肝癌、子宫颈癌、结肠癌、肾癌、皮肤癌、头和颈癌、骨癌、食管癌、膀胱癌、子宫癌、淋巴瘤、胃癌、胰腺癌、睾丸癌、淋巴瘤或白血病。

[0705] 90. 项 81 的方法, 其中该该方法还限定为一种进行放射 / 化学双重治疗的方法。

[0706] 91. 项 90 的方法, 其中还包括施用过度增殖性疾病治疗的一种或多种次级形式。

[0707] 92. 项 81 的方法, 其中还限定为一种在个体中使位点成像的方法, 包括由位于该位点的金属离子标记的 - 螯合剂 - 靶向配体共轭物来检测信号。

[0708] 93. 项 92 的方法, 其中用选自 PET、PET/CT、CT、SPECT、SPECT/CT、MRI、光学成像和超声法的技术来检测信号。

[0709] 94. 项 81 的方法, 其中要成像的位点是肿瘤或心脏。

[0710] 95. 项 81 的方法, 其中还限定为一种成像、诊断或治疗患心血管疾病的个体的方法。

[0711] 96. 项 95 的方法, 其中还包括进行一种或多种附加的诊断或成像程序以评价个体的心血管疾病。

[0712] 97. 项 95 的方法, 其中心血管疾病是心肌梗塞、充血性心力衰竭、心肌症、瓣膜性心脏病、心律失常、先天性心脏病、心绞痛、非心脏性循环充血、收缩性心力衰竭、收缩功能正常的心力衰竭或右侧心力衰竭。

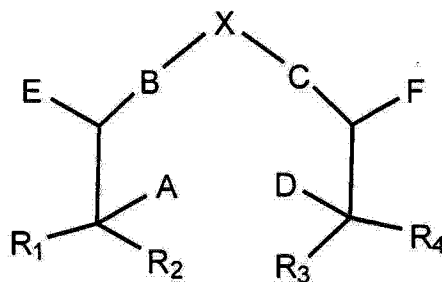
[0713] 98. 项 97 的方法, 其中心血管疾病是心肌梗塞、心肌缺血或心绞痛并且该方法还包括将个体的心脏成像。

[0714] 99. 项 81 的方法, 其中该金属离子标记的 - 螯合剂 - 靶向配体共轭物是 ^{99m}Tc -EC- 葡糖胺、 ^{188}Re -EC- 葡糖胺或 ^{187}Re -EC- 葡糖胺。

[0715] 100. 一种合成受保护的螯合剂的方法, 包括,

[0716] (a) 获得下式的螯合剂:

[0717]



[0718] 其中:

[0719] A、D、E 和 F 各自独立地是 H、低级烷基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、或硫醇, 其中至少一个位置是 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 或硫醇;

[0720] B 和 C 各自独立地是仲胺、叔胺、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$;

[0721] R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地是 H 或低级烷基; 和

[0722] X 选自 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$; 和

[0723] (b) 分别用羧酸保护剂、胺保护剂或硫醇保护剂保护 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 或硫醇。

[0724] 101. 项 100 的方法, 其中该方法是在有机介质中进行的。

[0725] 102. 项 100 的方法, 其中受保护的螯合剂是受保护的亚乙双半胱氨酸。

[0726] 103. 项 100 的方法, 还包括精制步骤, 包括螯合金属离子的螯合步骤, 除去至少一个保护基或这些步骤的任意组合。

[0727] 104. 项 103 的方法, 其中该受保护的螯合剂的纯度是约 70% 至约 99.9% 之间。

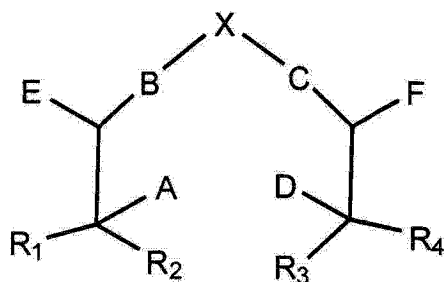
[0728] 105. 项 103 的方法, 其中该受保护的螯合剂的纯度是约 80% 至约 99.9% 之间。

[0729] 106. 项 103 的方法, 其中该受保护的螯合剂的纯度是约 90% 至约 99.9% 之间。

[0730] 107. 项 100 的方法, 其中当 A 和 D 分别是 $-\text{NH}_2$ 时, B 和 C 都不是仲或叔胺。

[0731] 108. 下式的螯合剂 - 靶向配体共轭物:

[0732]



[0733] 其中：

[0734] A、D、E 和 F 各自独立地包含 H、低级烷基、-COOH、受保护的羧酸、-NH₂、受保护的胺、硫醇、受保护的硫醇、未保护的靶向配体或受保护的靶向配体，

[0735] 其中 A、D、E 和 F 中的至少一个包含受保护的羧酸、受保护的胺或受保护的硫醇并且 A、D、E 和 F 中的至少一个包含受保护的靶向配体或未保护的靶向配体；

[0736] B 和 C 各自独立地是仲胺、叔胺、-S-、-S(O)- 或 -S(O)₂-；

[0737] R₁、R₂、R₃和 R₄各自独立地是 H 或低级烷基；

[0738] X 选自 -CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-C(O)-、-C(O)-CH₂-、-C(O)-CH₂-CH₂- 和 -CH₂-CH₂-C(O)-；并且

[0739] 其中螯合剂-靶向配体共轭物的纯度在约 70% 至约 99.9% 之间。

[0740] 109. 项 108 的组合物，其中螯合剂-靶向配体共轭物的纯度在约 80% 至约 99.9% 之间。

[0741] 110. 项 108 的组合物，其中螯合剂-靶向配体共轭物的纯度在约 90% 至约 99.9% 之间。

[0742] 111. 项 108 的组合物，其中还限定为金属离子标记的-螯合剂-靶向配体共轭物。

[0743] 112. 项 111 的组合物，其中还限定为 ^{99m}Tc-EC- 葡萄糖胺、¹⁸⁶Re-EC- 葡萄糖胺或 ¹⁸⁷Re-EC- 葡萄糖胺。

[0744] 参考文献

[0745] 特别通过参考引入下列的参考文献，其在一定程度上对再次所列内容提供示例性的方法或其他详细补充。

[0746] U. S. 专利 5,605,672

[0747] U. S. 专利 6,692,724

[0748] U. S. 专利 6,737,247

[0749] U. S. 专利 Appln. 09/599,152

[0750] U. S. 专利 Appln. 10/627,763

[0751] U. S. 专利 Appln. 10/672,142

[0752] U. S. 专利 Appln. 10/703,405

[0753] U. S. 专利 Appln. 10/732,919

[0754] Alauddin 和 Conti, Nucl. Med. Biol., 25(3):175-180, 1998。

[0755] Alauddin 等人, Nucl. Med. Biol., 23:787-792, 1996。

[0756] Alauddin 等人, Nucl. Med. Biol., 26:371-376, 1999。

[0757] Alberico 等人, Surg. Oncol. Clin. N. Am., 13(1):13-35, 2004。

[0758] Angelillo 等人, Am. J. Cardiol., 60:528-533, 1987。

- [0759] Benveniste 和 Davies, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70(8) :2276-2280, 1973。
- [0760] Blondeau 等人, Can. J. Chem. , 45 :49-52, 1967。
- [0761] Bodansky, In :Peptide Chemistry, 2nd ed., Springer-Verlag, New York, 1993。
- [0762] Bolhuis 等人, Int. J. Cancer Suppl, 7 :78-81, 1992。
- [0763] Borodina 等人, Appl. Environ. Microb. , 71(5) :2294-302, 2005。
- [0764] Bush 等人, Br. J. Cancer Suppl, 37(3) :302-306, 1978。
- [0765] Campbell 等人, Cancer Res. , 51(19) :5329-5338, 1991。
- [0766] Canevari 等人, Hybridoma, 12(5) :501-507, 1993。
- [0767] Chassel le 等人, Lancet, 34B :143, 1995。
- [0768] Coney 等人, Cancer Res. , 54(9) :2448-2455, 1994。
- [0769] Diamond 等人, J. Biol. Chem. 253(3) :866-871, 1978。
- [0770] Dische, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. , 20(1) :147-152, 1991。
- [0771] Frankl in 等人, Int. J. Cancer Suppl, 8 :89-95, 1994。
- [0772] Gambhir 等人, J. Nucl. Med. , 39(11) :2003-2011, 1998。
- [0773] Gambhir 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96(5) :2333-2338, 1999。
- [0774] Gambhir 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97 :2785-2790, 2000。
- [0775] Gatenby 等人, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. , 14(5) :831-838, 1988。
- [0776] Ginocchi 等人, Anti-cancer Res. , 17(1A) :29-35, 1997。
- [0777] Grant, In :Synthetic Peptides, Freeman&Co., New York, 1992。
- [0778] Gray 等人, Nature, 182(4640) :952-953, 1958。
- [0779] Greene 和 Wuts, In :Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley&Sons, New York, 1999。
- [0780] Gutman 等人, Am. Heart J. , 106 :989-995, 1983。
- [0781] Hall 等人, Radiat. Res. , 114(3) :415-424, 1988。
- [0782] Henson 等人, AJNR Am. J. Neuroradiol, 25(6) :969-972, 2004。
- [0783] Hoelscher 等人, Spine, 25(15) :1871-7, 2000。
- [0784] Holm, 等人, APMIS, 102(11) :828-836, 1994。
- [0785] Hostetler 和 Hall, PNAS, 79 :1663-1667, 1982。
- [0786] Hsueh 和 Dolnick, Biochem. Pharmacol, 45(12) :2537-2545, 1993。
- [0787] Hu, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95 :9791-95, 1998。
- [0788] Iyer 等人, J. Nucl. Med. , 42(1) :96-105, 2001。
- [0789] Koh 等人, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. , 22 :199-212, 1992。
- [0790] Kranz 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92(20) :9057-61, 1995。
- [0791] Kundra 等人, J. Nucl. Med. , 43(3) :406-412, 2002。
- [0792] Leamon 和 Low, Biochem. J. , 291(Pt 3) :855-60, 1993。
- [0793] Leamon 和 Low, J. Biol. Chem. , 267(35) :24966-71, 1992。
- [0794] Leamon 和 Low, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88(13) :5572-76, 1991。
- [0795] Lee 和 Low, J. Biol. Chem. , 269(5) :3198-3204, 1994。
- [0796] Martin 等人, J. Nucl. Med. , 30 :194-201, 1989。

- [0797] Medical Letter, 34 :78, 1992。
- [0798] Michalik 等人, Pharmacol Res. 21(4) :405-414, 1989。
- [0799] Murakami 等人, J Orthop Res. , 14(5) :742-8, 1996。
- [0800] Murakami 等人, Bone, 21(5) :411-418, 1997。
- [0801] Myszka 等人, Carb. Res. , 338 :133-141, 2003。
- [0802] Nakae 和 Nakae, 抗菌剂 Agents 和 Chemo. , Oct ;22(4) :554-59, 1982。
- [0803] Namavari 等人, Nucl. Med. Biol, 27(2) :157-62, 2000。
- [0804] Nordmark 等人, Radiother. Oncol, 41(1) :31-39, 1996。
- [0805] Orr 等人, J. Natl. Cancer Inst. , 87(4) :299-303, 1995。
- [0806] Ozmen 等人, Drug Chem Toxicol, 28(4) :433-45, 2005。
- [0807] Patrick 等人, J. Neurooncol, 32(2) :111-23, 1997。
- [0808] Pohost 等人, Circulation, 55 :294-302, 1977。
- [0809] Rasey 等人, Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys. , 17(5) :985-91, 1989。
- [0810] Rasey 等人, Radiother. Oncol, 17(2) :167-73, 1990。
- [0811] Remington ' s Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1289-1329, 1990。
- [0812] Ross 等人, Cancer, 73(9) :2432-43, 1994。
- [0813] Saha 等人, Semin. Nucl. Med. , 24(4) :324-49, 1994。
- [0814] Strunk 和 Schi ld, Eur. Radiol, 14(6) :1055-1062, 2004。
- [0815] Tachibana 等人, Biochem. Pharmacol, 25(20) :2297-301, 1976。
- [0816] Tod 等人, Clin Pharmacokinet. , Mar ;38(3) :205-223, 2000。
- [0817] Tjuvajev 等人, J. Nucl. Med. , 43(8) :1072-1083, 2002。
- [0818] Valk 等人, J. Nucl. Med. , 33(12) :2133-2137, 1992。
- [0819] Verbruggen 等人, J. Nucl. Med. , 33 :551-557, 1992。
- [0820] Warrel l, Jr 等人, N. Engl. J. Med. , 329(3) :177-189, 1993。
- [0821] Wei tman 等人, Cancer Res. , 52(12) :3396-3401, 1992b。
- [0822] Wei tman 等人, Cancer Res. , 52(23) :6708-6711, 1992a。
- [0823] Wei tman 等人, J Neurooncol. , 21(2) :107-112, 1994。
- [0824] Wes terhof 等人, Cancer Res. , 51(20) :5507-5513, 1991。
- [0825] Yaghoubi 等人, J. Nucl Med. , 42 :1225-1234, 2001。
- [0826] Yanai 等人, Proc. Nat l. Acad. Sci. USA, 103(25) :9661-9666, 2006。
- [0827] Yang 等人, Diabetes, 53 :67-73, 2004。

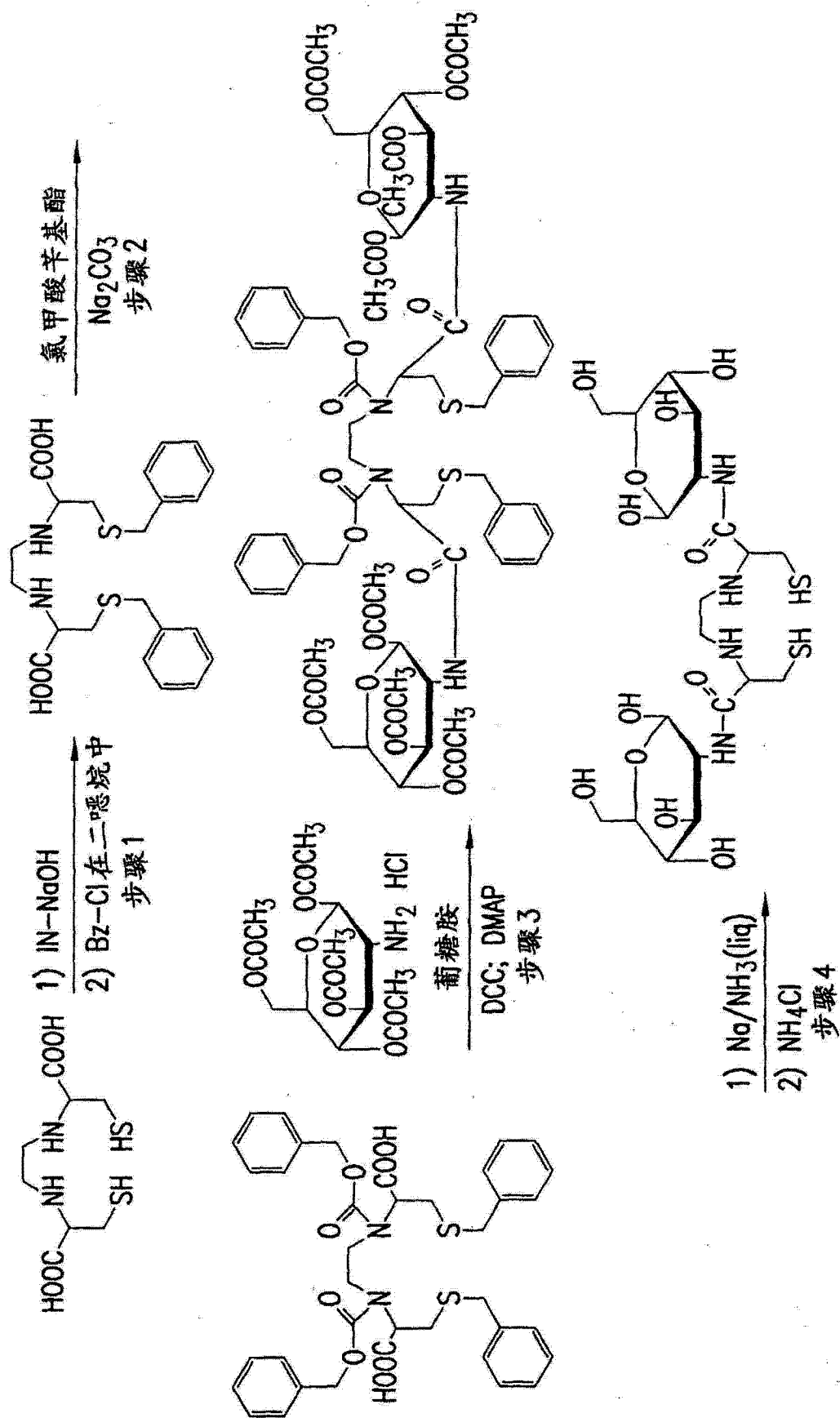


图 1

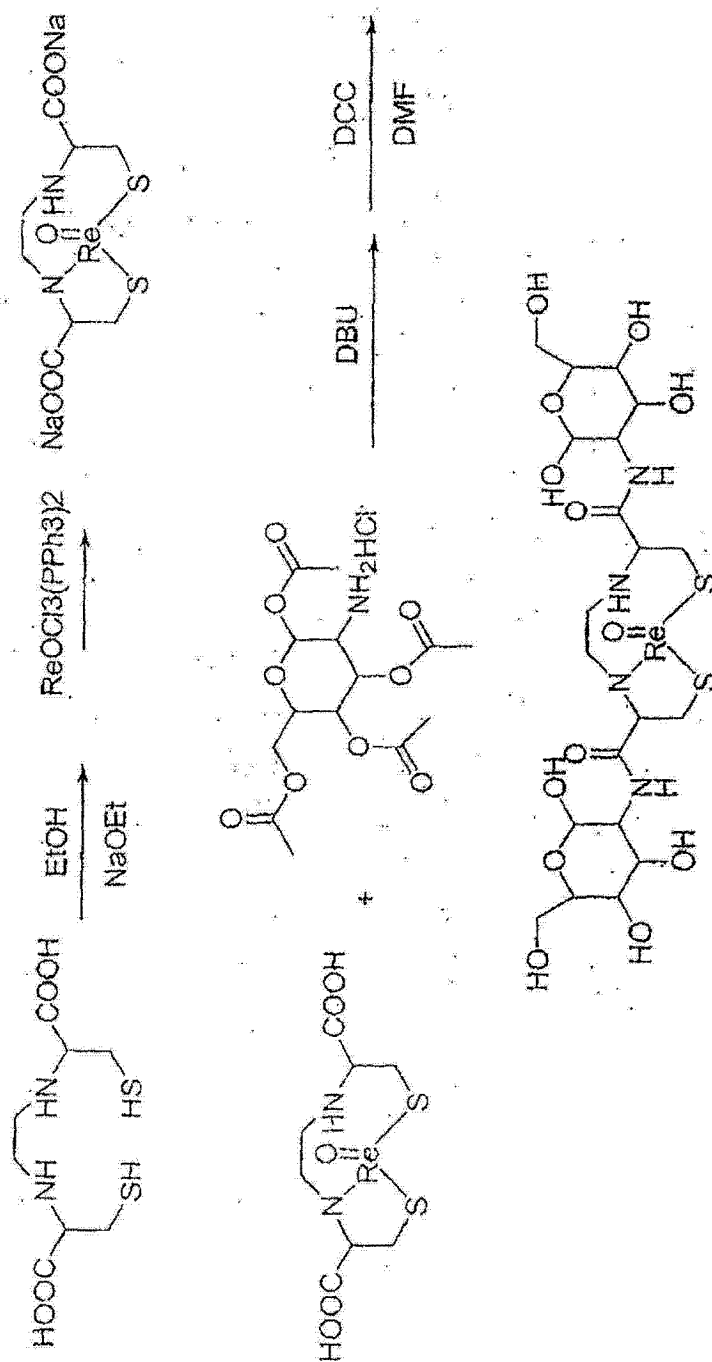


图 2

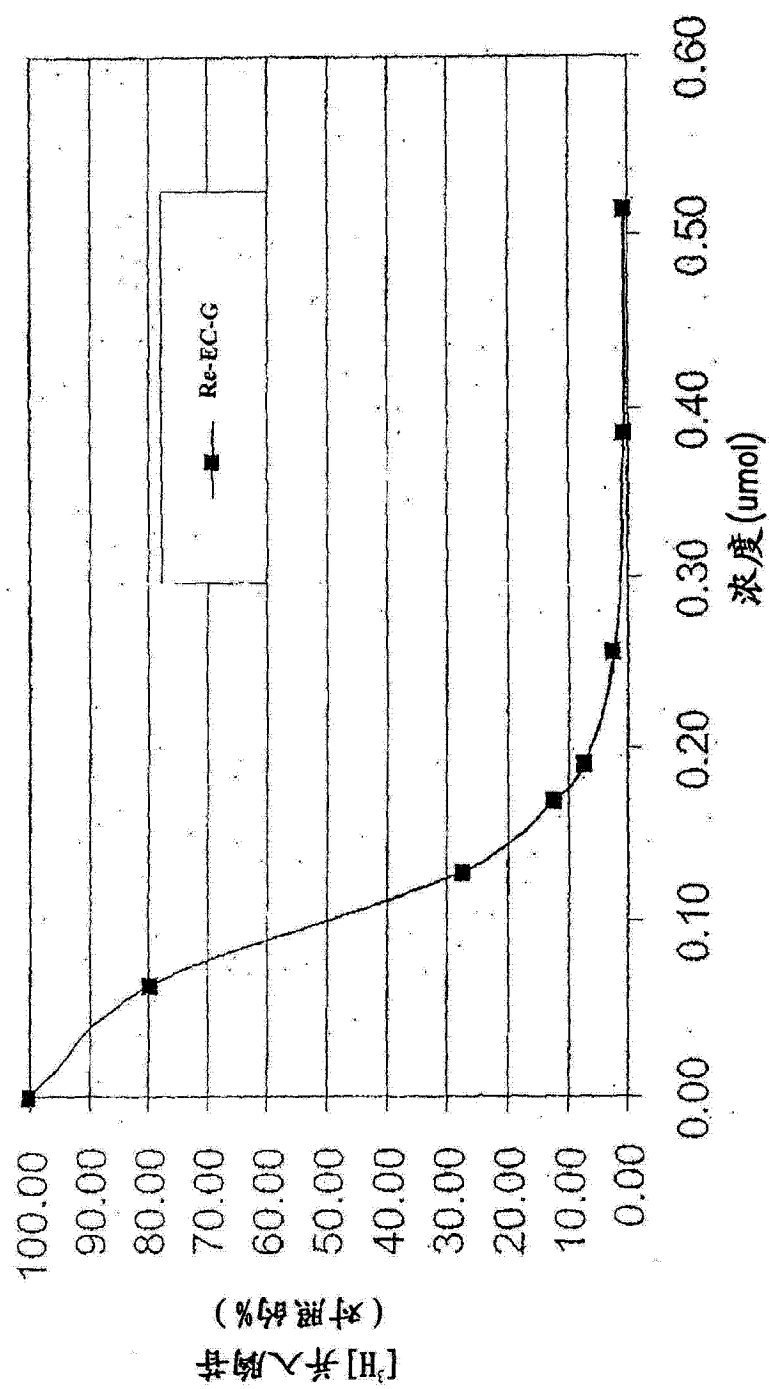


图 3

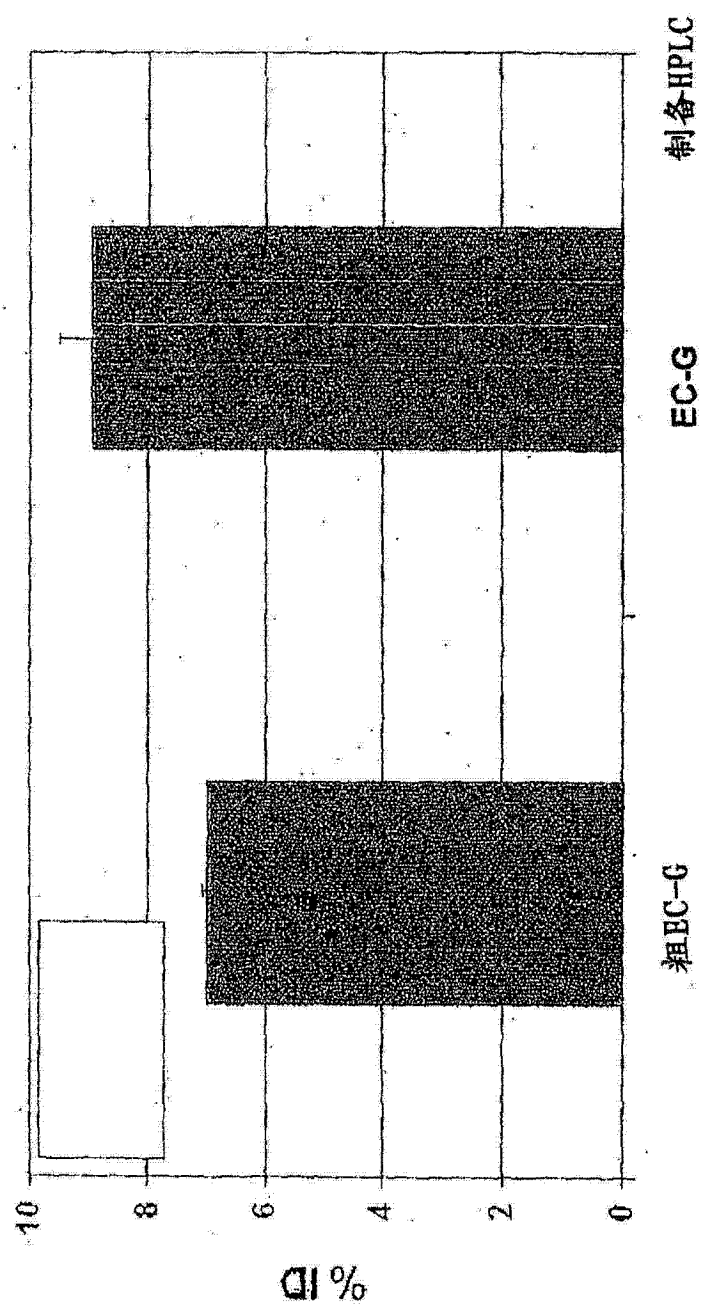


图 4

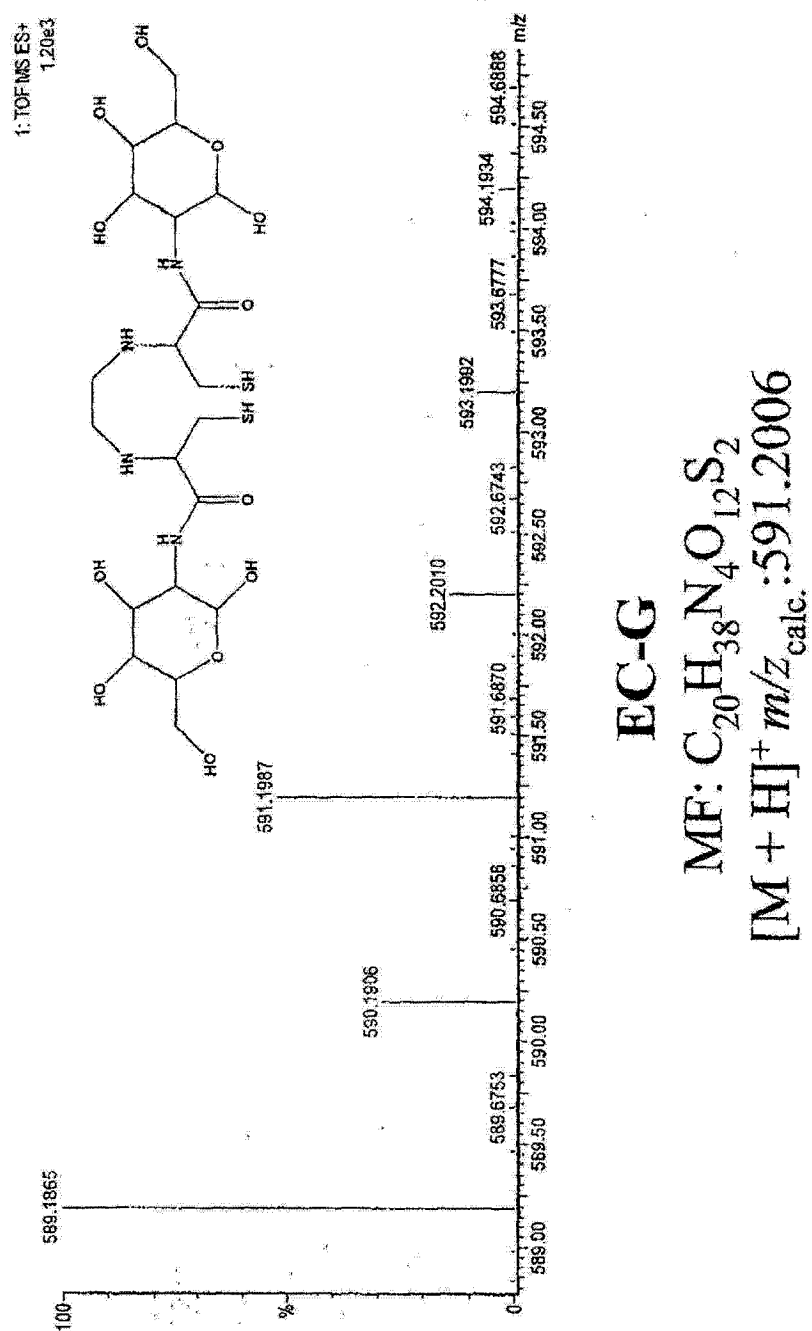


图 5

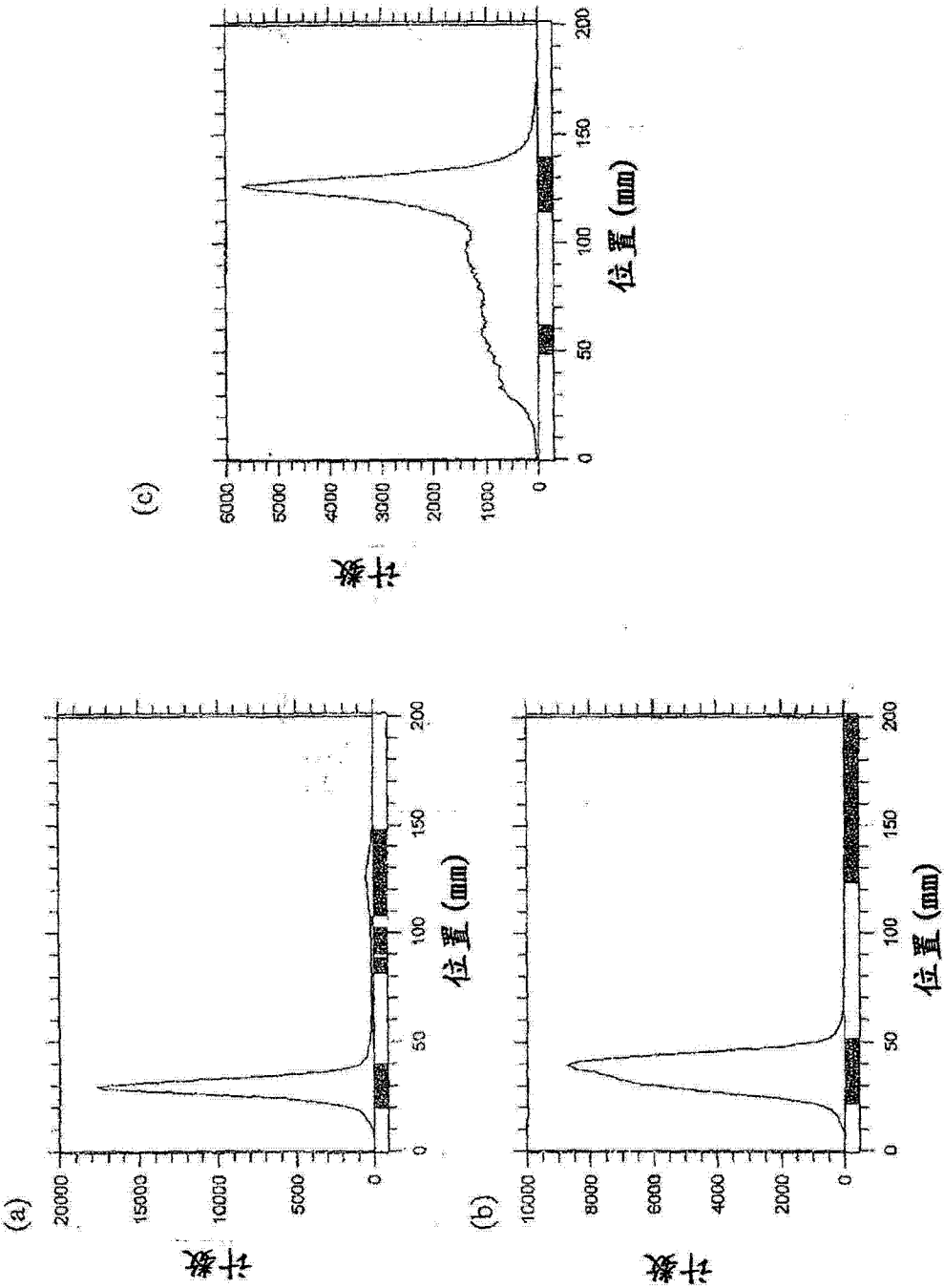


图 6

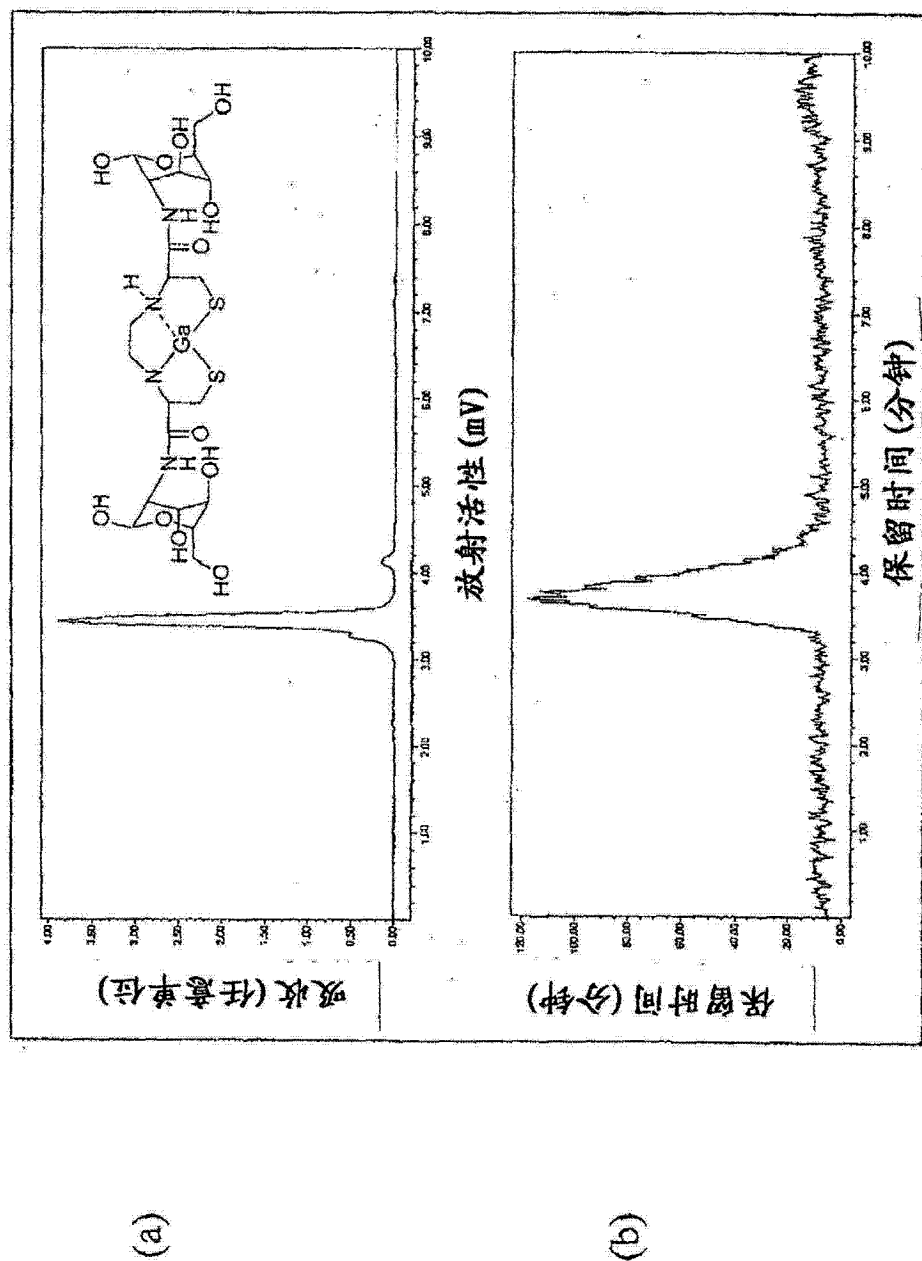


图 7

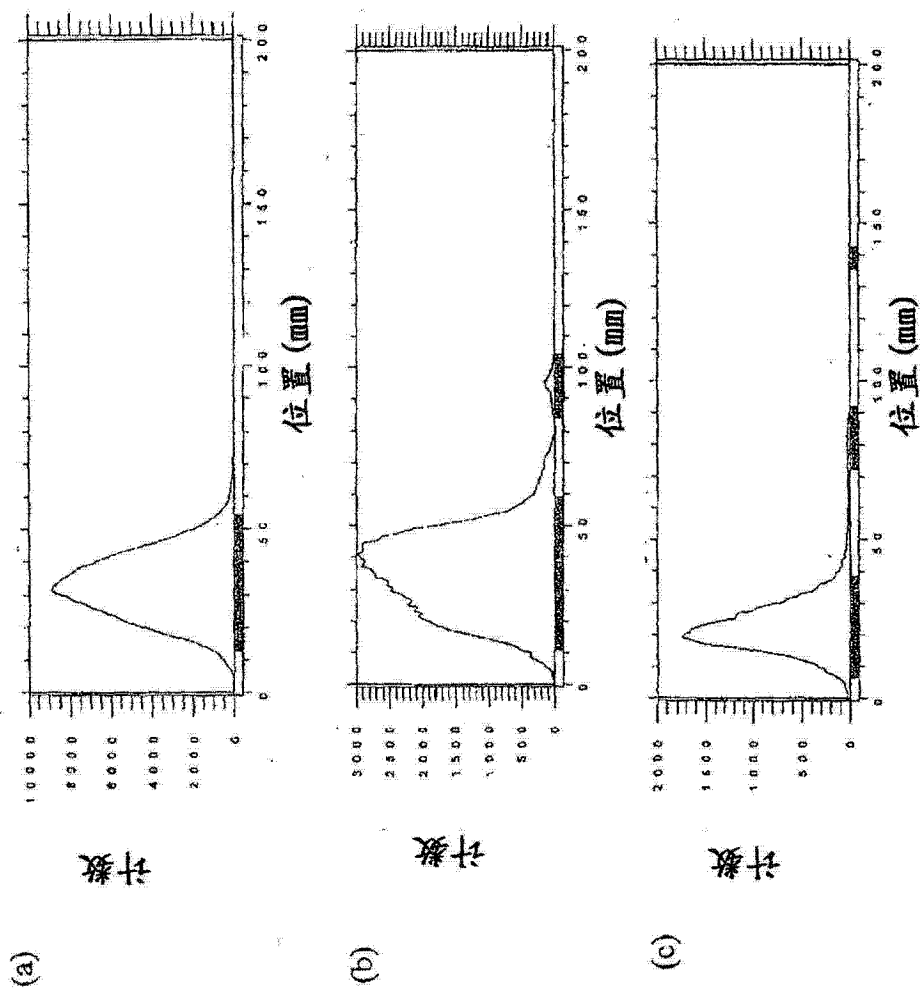


图 8A

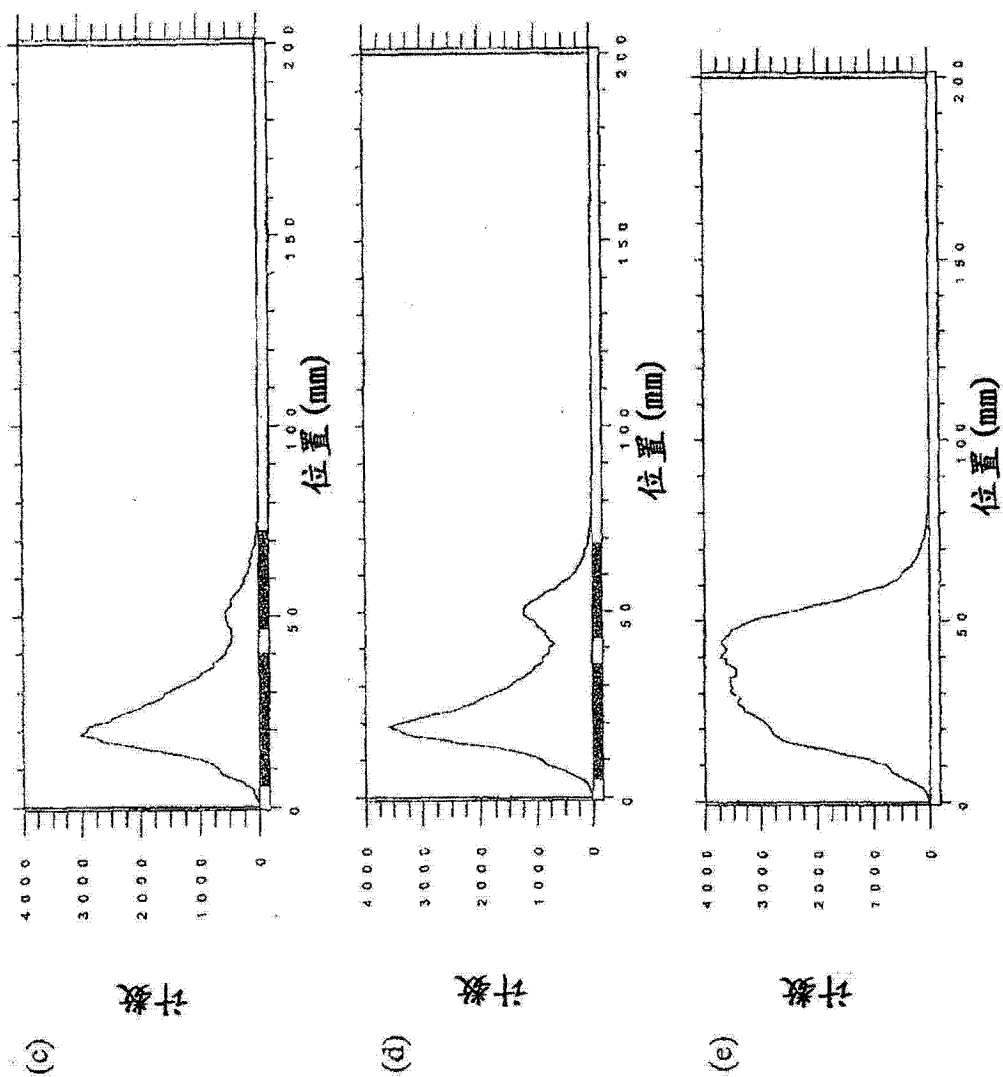


图 8B

蛋白结合分析

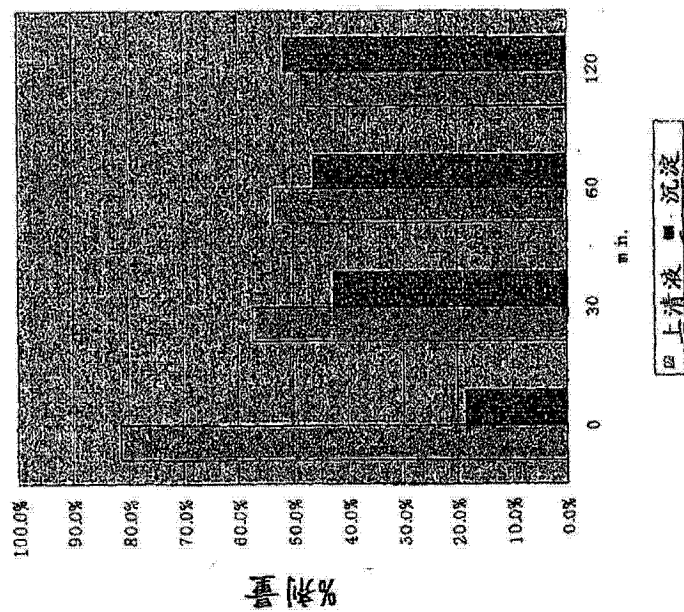


图 9

	培养时间 (分钟)						GA-EC:BSA	
	0		30		60		120	
上清液	92.4	81.4%	50	57.5%	40	53.8%	23.2	48.4%
沉淀	21.1	18.6%	37	42.5%	34.3	46.2%	24.7	51.6%
							5.4	6.5%
							77.6	93.5%

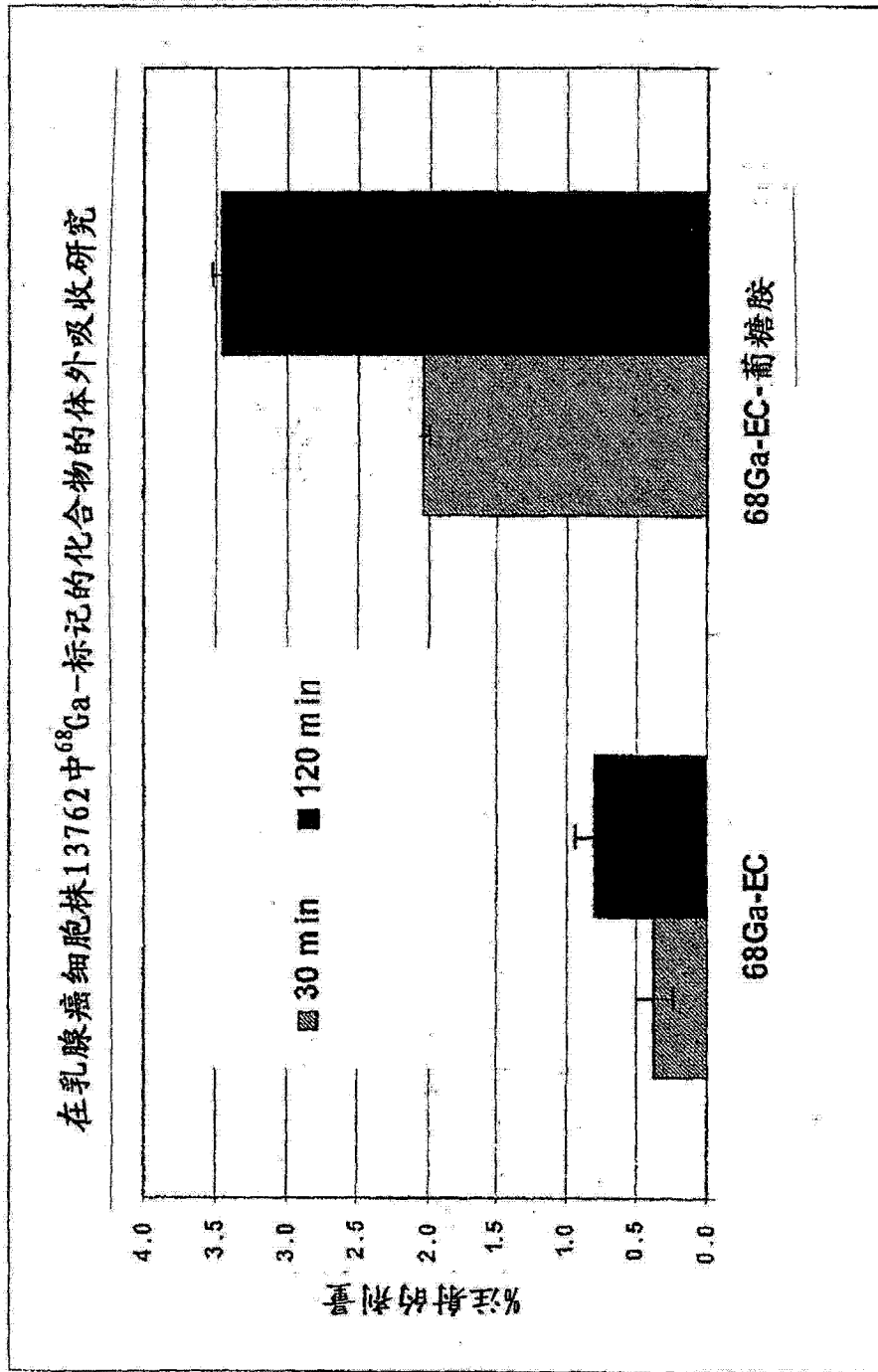


图 10

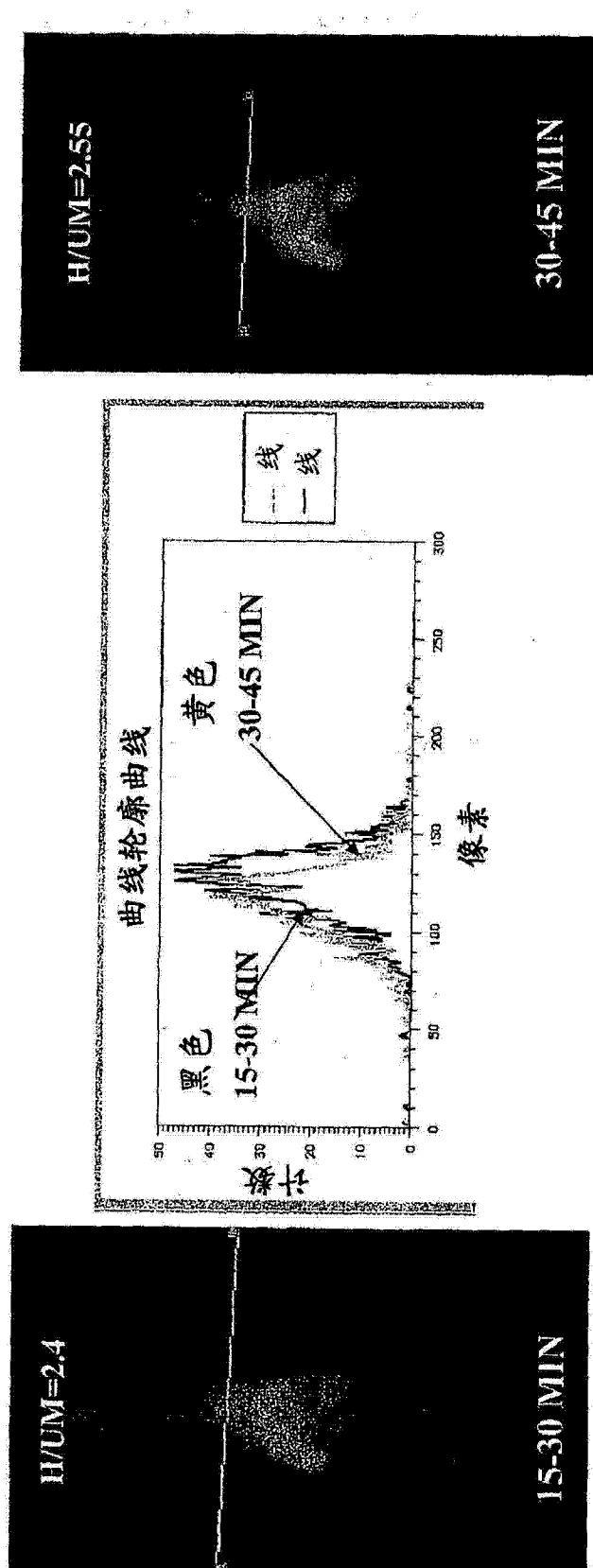


图 11

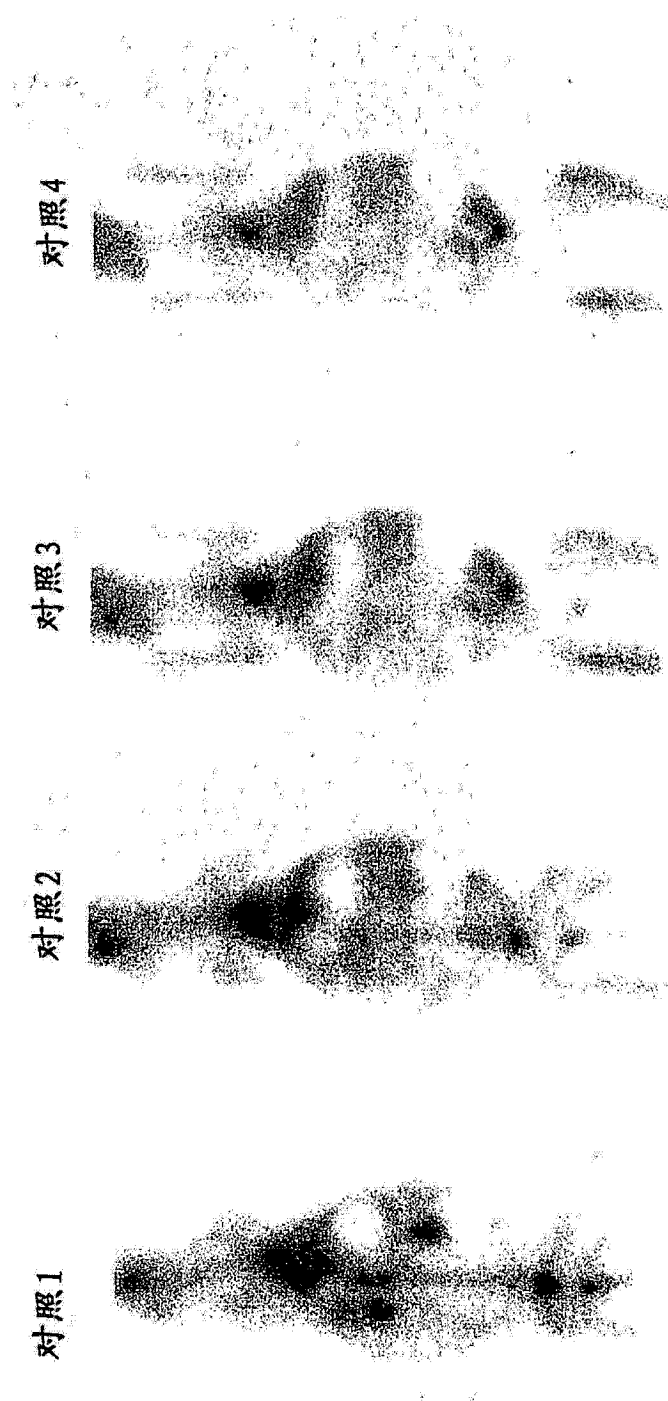


图 12

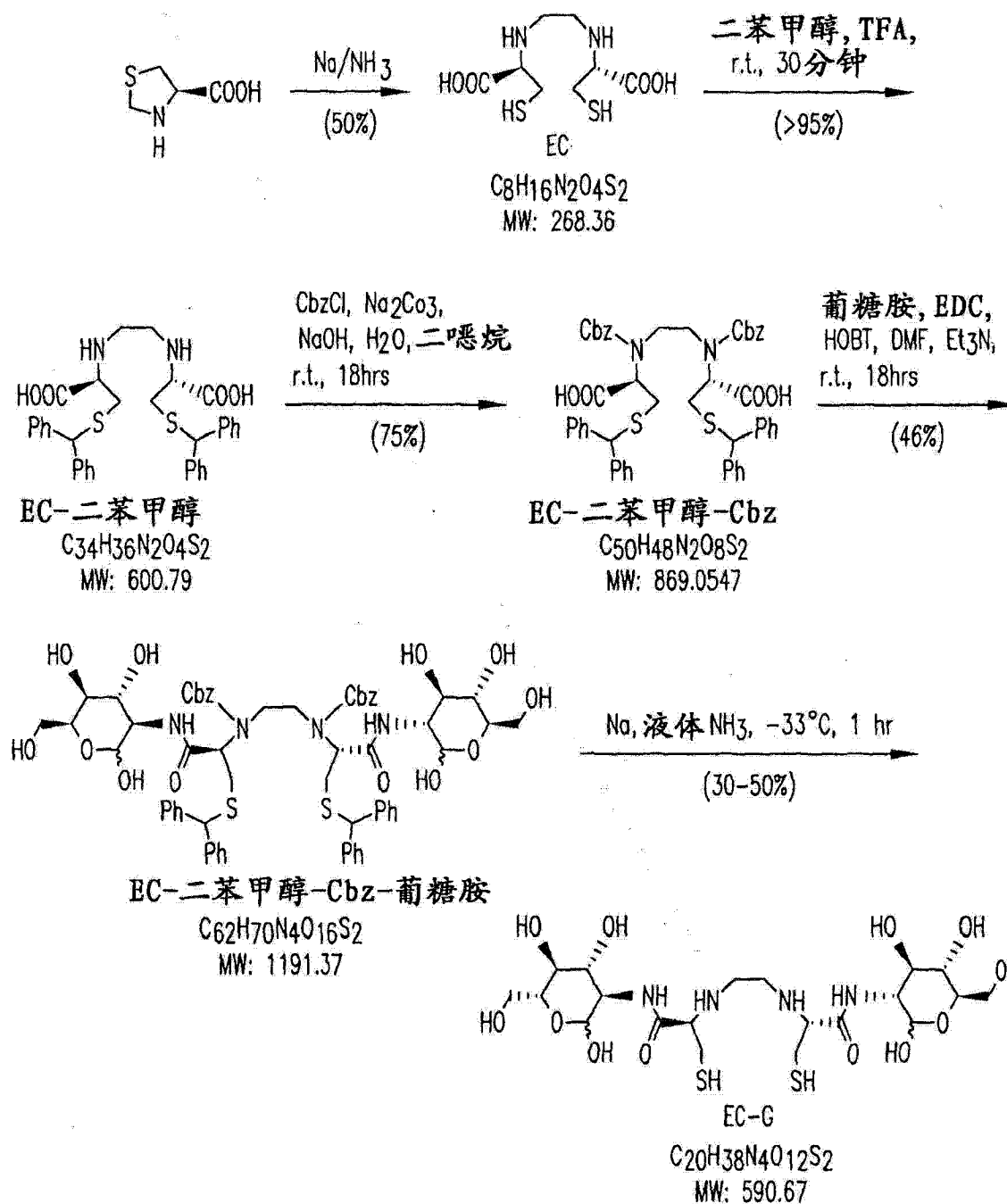


图 13